

Aus dem Bereich Theoretische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Epidemiologische und genetische Befunde
an Nervensystemtumoren bei Kindern**

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006

vorgelegt von: Vera Ries

geb. am: 9. März 1967 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Vorspann	4
1.1 Zusammenfassung / Summary	4
1.2 Methodik der Literaturrecherche	5
2. Einleitung	6
2.1 Eigene Fragestellung	7
2.2 Vorbemerkungen und Definitionen	8
3. Die Einteilung der Tumoren des Nervensystems:	
Die historische Entwicklung feingeweblicher Klassifikationsschemata	10
3.1 Zytogenese der neuroektodermalen Anteile des Nervensystems oder "Das Onkologische Dogma"	10
3.2 Frühe Klassifikationsansätze der Hirntumoren von Bailey und Cushing	12
3.3 Modifizierte Klassifikation der Hirntumoren von Bailey und Cushing: Nomenklatur der Amerikanischen Neurologischen Gesellschaft	13
3.4 Frühe umfassende Klassifikationsansätze der Tumoren des gesamten Nervensystems von Zülch	14
3.5 Vorläufer der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation der Tumoren des zentralen Nervensystems von Kernohan	19
3.6 Erste histologische Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems der Weltgesundheitsorganisation von Zülch	21
3.7 Revidierte 2. Auflage der Klassifikation der Hirntumoren der Weltgesundheitsorganisation von Kleihues	24
3.8 Aktuelle 3. Auflage der Klassifikation der Hirntumoren der Weltgesundheitsorganisation von Kleihues	35
3.9 Ergänzung: Klinische Klassifikation der Nervenzelltumoren des peripheren Nervensystems	36
4. Epidemiologie	37
4.0 Entwicklung eines eigenen modifizierten Klassifikationsschemas zur Auswertung der Studien zur Epidemiologie	37
4.1 Beschreibung der ausgewerteten Kollektive	42
4.2 Vergleich der Ergebnisse aus den Studien mit Mortalitätsdaten	53

4.3	Vergleich der Verteilung der soliden Tumoren des zentralen Nervensystems bei Erwachsenen	72
4.4	Geschlechterverteilung der Tumoren des Nervensystems bei Kindern	77
4.5	Verteilung der Tumoren des zentralen Nervensystems in den Altersgruppen bei Erwachsenen	84
4.6	Verteilung der Tumoren des zentralen Nervensystems bei Kleinkindern	85
4.7	Häufigkeit des Auftretens von Hirntumoren im Kleinkindesalter	96
4.8	Relative Häufigkeit der Tumorerkrankungen des ersten Lebensjahres	96
4.9	"Angeborene" Hirntumoren	98
5.	Genetische Befunde	103
5.1	Genetische Befunde an Gliomen des Kindesalters	104
5.2	Genetische Befunde an Nervenzell-Tumoren im Kindesalter	126
5.3	Genetische Befunde an weiteren Nervensystem-Tumoren	149
5.4	Genetische Befunde an atypischen rhabdoiden Hirnteratomen	156
5.5	Genetische Befunde an Neuroblastomen	159
5.6	Genetische Befunde an peripheren Neuroepitheliomen	179
5.7	Chromosomale Bruchpunkte bei neuroektodermalen Tumoren	187
6.	Literaturverzeichnis	209
6.1	Literatur zur Einteilung der Tumoren des Nervensystems	209
6.2	Literatur zur Epidemiologie der Tumoren des Nervensystems im Kindesalter	211
6.3	Literatur zu den genetischen Befunden an Tumoren des Nervensystems	224
7.	Verzeichnis der Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen	246
7.1	Abkürzungen	246
7.2	Abbildungen	247
7.3	Tabellen	248
8.	Dank	250
9.	Lebenslauf	251

1. Vorspann

1.1 Zusammenfassung

Es wird ein systematischer Review der epidemiologischen und genetischen Befunde zu Tumoren des Nervensystems vorgestellt, die im Kindesalter auftreten.

Die Arbeit leistet einen Beitrag zu einem umfassenderen Verständnis der Entstehung von Nervensystem-Tumoren bei Kindern. Sowohl die Erklärungsmodelle zur Tumorentstehung als auch neue Überlegungen und Hypothesen werden unter epidemiologischen und genetischen Aspekten diskutiert.

1.1 Summary

Epidemiologic and genetic findings in tumors of the nervous system in childhood. A systematic review.

The study allies very early insights into the pathology and oncogenesis of childhood nervous system tumors to modern findings of epidemiologic research and genetics. This concise work contributes to a better understanding of oncogenesis by a multidimensional analytical approach. The central theories of oncogenesis as well as new reflexions and hypothesis are discussed from an epidemiologic and a genetic point of view.

1.2 Methodik der Literaturrecherche

Datensammlungen

Der gezielten Recherche gingen orientierende Literaturrecherchen in der Datenbank Pub Med ® voraus, um vorab systematische Übersichtsarbeiten und Reviews zum Thema zu identifizieren. Das Rechercheprofil beruhte auf den übergeordneten Suchbegriffen "nervous system tumour" / "genetics" OR "epidemiology" und einer weiteren Einengung auf Tumoren des Kindesalters. Einträge in Current Contents ®, einem systematischen Schlagwortverzeichnis in Buchform, wurden anhand der Ausgaben bis zurück zum Anfang der 70er Jahre mit einbezogen. Im Quellenverzeichnis der vorliegenden Studien wurden per Handsuche weitere relevante Veröffentlichungen identifiziert und die Publikationen ergänzt. Zu relevanten Einzelfragen wurde die Recherche punktuell aktualisiert.

Identifikation thematisch relevanter Publikationen

In einem ersten Screening anhand der Abstracts erfolgte der Ausschluss thematisch nicht relevanter Arbeiten sowie derjenigen Veröffentlichungen, die nicht in einer der westeuropäischen Sprachen abgefasst war. Alle thematisch relevanten Publikationen, die in einer der westeuropäischen Sprachen abgefasst war, wurden in die spätere Auswertung einbezogen. Die zugehörigen Veröffentlichungen in Fachzeitschriften wurden so weit wie möglich in den Präsenzbibliotheken des Campus beschafft und durch Fernleihen ergänzt. War eine Arbeit zwei Jahre nach erfolgloser Bestellung auch in einer erneuten Fernleihe nicht erhältlich, so musste auf diese Publikation verzichtet werden. Dieses Kriterium traf auf vereinzelte Literaturzitate der Hauptrecherche zu. Sie sind im Literaturverzeichnis entsprechend gekennzeichnet ("nicht erhältlich").

Verwaltung der Literaturstellen

Als Programm zur Erfassung und Verwaltung der Literatur diente BRAIN Version 2.5 ® Michael Bühner, ein für die Verwaltung von Literaturziten für wissenschaftliche Veröffentlichungen konzipiertes Programm.

In die Literaturdatenbank meiner Arbeit fanden ausschließlich als Originaltext vorliegende und thematisch relevante Publikationen Eingang. Bei der Recherche aufgetretene Fehltreffer wurden nicht näher dokumentiert. Mehrfachnennungen wurden mehrfach verschlagwortet, erhielten aber nur eine Laufnummer.

2. Einleitung

Krebs steht an zweiter Stelle der Todesursachen für Kinder bis zum 15. Lebensjahr (LI 82). Nach Leukämieerkrankungen stellen primäre Hirntumoren mit einem Anteil von ca. 20 % die zweithäufigste neoplastische Erkrankung dar (GOLD 82). Anfang der 90er ging man in den USA von einer Inzidenz für primäre Hirntumoren von 3.1 pro 100 Tausend aus, entsprechend einer jährlichen Rate an Neuerkrankungen von ca. 1700 (CRIST KUN 91). Die für Deutschland angegebene Inzidenzzahlen liegen mit acht bis zehn Personen von 100 Tausend etwas höher. Die angegebenen anteiligen Häufigkeiten für Hirntumoren liegen bei demselben Wert von 20 % für Kinder bis zum 15. Lebensjahr und 1 % für Erwachsene.

Bedauerlicherweise hat die Historie der Behandlungsmöglichkeiten von kindlichen Hirntumoren derzeit noch nicht diese fulminante Verbesserung erfahren, wie sie heute mit kombinierter Chemotherapie und Bestrahlungsprotokollen für die Behandlung der kindlichen Leukämieformen zur Verfügung steht und den betroffenen Kindern exzellente Heilungsmöglichkeiten bietet.

Auf dem Gebiet der Erwachsenen sind derzeit ähnliche spektakuläre Erfolge lediglich für die standardisierten multimodalen Behandlungskonzepte der Hodentumoren – Operation gefolgt von adjuvanter Chemotherapie, anhängig vom histologischen Tumortyp ggf. adjuvante Strahlentherapie – zu verzeichnen.

Für Hirntumoren des Kindesalters steht noch kein standardisiertes Chemotherapieprotokoll zur Verfügung. Verschiedene Protokolle befinden sich im Rahmen multizentrischer Studien in der klinischen Erprobung. Die Reifungsprozesse im kindlichen Hirngewebe dauern bis einschließlich zum 12. Lebensjahr fort. Für Hirntumoren des Kindesalters wäre daher die Entwicklung standardisierter Behandlungsprotokolle einer adjuvanten Chemotherapie von besonderer Bedeutung, da adjuvante Strahlentherapie mit zahlreichen unerwünschten Wirkungen einhergehen kann, die neben umschriebenen Funktionsausfällen insbesondere Entwicklungsstörungen und Intelligenzminderungen umfassen. Daneben ist auch das Risiko, einen Zweittumor zu entwickeln, bei Kindern nach Bestrahlung des Gehirns deutlich erhöht.

2.1 Eigene Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, im Kindesalter auftretende einzigartige tumorbiologische Zusammenhänge aufzuzeigen. In der Arbeit werden Hypothesen entwickelt, die als Grundlage für neue experimentelle Fragestellungen dienen können. Daraus können sich neuartige Ansätze einer erfolgreichen Früherkennung und verbesserten klinischen Heilungschancen von Nervensystemtumoren bei Kindern ableiten.

Zu diesem Zweck werden Befunde analysiert, welche die zentrale Frage der Tumorentstehung aus unterschiedlichen Perspektiven untersuchen. Insbesondere Daten aus der Epidemiologie, genetische Befunde, theoretische Erklärungsansätze zur Tumorentstehung und aktuelle Belege aus klinischen Studien sind in Form eines systematischen Reviews zusammengestellt und diskutiert.

Ein Überblick über die Entwicklung der Neuropathologie leitet zu dem in der Arbeit verwendeten Klassifikationsschema der im Kindesalter auftretenden Tumoren des Nervensystems über.

Der folgende systematische Review der epidemiologischen Befunde aus der Literatur umfasst die früheste Übersicht über 500 Fälle aus dem Jahr 1912. Anhand der eingeschlossenen Studien zur Epidemiologie bietet die vorliegende Arbeit einen Überblick über mehr als 31 Tausend Krankheitsfälle von Tumoren des Nervensystems bei Kindern. Die vorliegende Arbeit stellt damit die umfassendste Zusammenstellung weltweit dar.

Im nächsten Abschnitt der Arbeit gilt ein näherer Blick der Epidemiologie der Tumoren innerhalb der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen sowie alters- und geschlechtsspezifischer Besonderheiten. Anhand der epidemiologischen Befunde werden insbesondere Unterschiede im klinischen Verlauf und im biologischen Verhalten von Tumoren aufgezeigt, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten können und deren neuropathologische Merkmale allein – ohne Berücksichtigung der epidemiologischen Befunde – klinisch entscheidende Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen maskiert hätten. Besondere Bedeutung kommt in diesem Abschnitt Hinweisen auf tumorbiologische Besonderheiten der im Kindesalter auftretenden Tumoren zu, die auf Spontanremission, vorgeburtliche Tumorentstehung im Sinne einer embryonalen Entwicklungsstörung und andere für im Kindesalter auftretende Tumoren einzigartige Phänomene hindeuten.

Der abschließende Abschnitt der Arbeit enthält einen systematischen Review der genetischen Befunde zu Tumoren des Nervensystems, die im Kindesalter auftreten. Auch hier spielen Unterschiede zwischen den Befunden bei Kindern und bei Erwachsenen eine besondere Rolle – insbesondere als mögliche Indikatoren für den unterschiedlichen klini-

schen Verlauf oder für das zugrunde liegende biologische Verhalten der Tumoren. Der Abschnitt wird ergänzt um eine Zusammenstellung und grafische Darstellung der Lokalisation der wiederholt auftretenden chromosomalen Bruchpunkte bei genetischen Veränderungen in Tumorgewebe des Nervensystems. Gehäuft auftretende chromosomale Bruchpunkte können einen Hinweis auf die Lokalisation von Genen darstellen, denen bei der Tumorentstehung eine Schlüsselrolle zukommt.

2.2 Vorbemerkungen und Definitionen

Das zentrale Nervensystem umfasst das Gehirn und das Rückenmark. Unter ZNS-Tumoren werden in dieser Arbeit ZNS-Tumoren im engeren Sinne verstanden, also Tumoren, die von Geweben des Gehirns und des Rückenmarks ausgehen einschließlich Tumoren der Hirnnerven oder der Spinalnerven (hier: Hirn- / RM-Nerven = Hirn- oder Rückenmarksnerven).

Das periphere Nervensystem umfasst die Nervenstrukturen außerhalb des ZNS. Insbesondere sind das der Sympathikusgrenzstrang und die sympathischen Ganglien, die parasympathische Ganglien (Paraganglien) sowie das Nebennierenmark als ein möglicher Ausgangsort des peripheren Neuroblastoms. In dieser Arbeit werden die in den Studien aufgeführten Tumoren des peripheren Nervensystems als periphere Neuroblastome und andere Tumoren des peripheren Nervensystems zusammengefasst.

Die Klassifikationsrichtlinien des TNM-Atlas beschreiben die anatomische Ausdehnung einer Tumorerkrankung in Bezug auf die Ausdehnung des Primärtumors, der regionären Lymphknoten und in Bezug auf Fernmetastasen.

Auf Hirntumoren ist die N-Klassifikation naturgemäß nicht anwendbar. Auch eine Metastasierung in andere Organsysteme wird äußerst selten beobachtet (EBERHART 2003). Für supratentorielle Hirntumoren liegt die Grenzgröße der Klassen T1 und T2 bei 5 cm, für infratentoriellen Hirntumoren bei 3 cm. T3 beschreibt jeweils eine Infiltration des Ventrikelsystems, T4 ein Überschreiten der Mittellinie oder eine Infiltration des jeweils anderen "Quadranten", im Gehirn spricht man von der Infiltration der gegenseitigen Hemisphäre oder jeweils infratentorieller bzw. supratentorieller Strukturen.

Bei Hirntumoren liegt – im Unterschied zu anderen Tumoren – die entscheidende Information für die klinische Prognose weniger in der anatomischen Ausdehnung als vielmehr in der feingeweblichen Differenzierung des Tumorgewebes und im Differenzierungsgrad (G1 bis G4), der bei den Hirntumoren einem Dignitätsgrad gleichzusetzen ist. Die historische

Entwicklung des heute geltenden feingeweblichen Klassifikationsschemas für Tumoren des Nervensystems wird im nächsten Abschnitt dargestellt.

Die neuropathologischen Angaben zu den einzelnen Tumorarten stellen – sofern sie nicht gesondert von Literaturzitate flankiert werden - entweder gängiges Lehrbuchwissen dar oder wurden in Bezug auf statistische Angaben zur Häufigkeit und Ähnliches auf den Internetseiten des Robert-Koch-Instituts und der Selbsthilfeorganisationen nachrecherchiert.

3. Die Einteilung der Tumoren des Nervensystems:

Die historische Entwicklung feingeweblicher Klassifikationsschemata

Schon früh gab es Ansätze zur Einteilung der verschiedenen Tumoren des Nervensystems. Die Lehre Cohnheims von der Entwicklung der Geschwülste besagt, dass Tumoren aus versprengten z. T. unreifen Zellen entstünden (COHNHEIM 1888). Auf diesem Hintergrund ist auch das histogenetische Entwicklungsmodell, welches del Rio Hortega seiner Einteilung zugrunde legte, zu verstehen. Nach diesem Schema entwickeln sich die unterschiedlichen Zelltypen des Nervensystems des Menschen aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle heraus (HORTEGA 45).

Während ein solches Keimzellmodell für die Entstehung von Leukämien und Lymphomen als wissenschaftlich anerkannt gilt, wird ein solches Histiogenese-Modell für Tumoren des Nervensystems nur im Rahmen des sogenannten onkologischen Dogmas diskutiert.

In jüngster Zeit erfährt Cohnheims Keimversprengungstheorie eine unerwartete Aktualisierung durch die Untersuchungen von Dirks in Toronto. Stammzellen konnten beim Medulloblastom von Kindern sowie beim Glioblastom von Erwachsenen mithilfe des Oberflächenmarkers CD133 für Stammzellen isoliert werden. Im Tierversuch entwickelten Mäuse nach Injektion der isolierten Stammzellen ins Gehirn jeweils Medulloblastome oder Glioblastome. Damit steht erstmals ein Tiermodell zur Verfügung, an dem z. B. chemotherapeutische Substanzen auf ihre Wirksamkeit in vivo untersucht werden können (SINGH 2003, 2004).

Das Schema der Histiogenese für die Tumorentstehung im Bereich des Nervensystems, auch als das onkologische Dogma bezeichnet, wird im Folgenden zunächst vorgestellt.

3.1 Zytogenese der neuroektodermalen Anteile des Nervensystems oder "Das onkologische Dogma"

Alle im Nervensystem vertretenen Zellen entwickeln sich aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle, der sogenannten primitiven neuroepithelialen Matrixzelle. Entartet eine solche primitive neuroepitheliale Matrixzelle, so kommt es zur Bildung eines primitiven neuroepithelialen Tumors, beispielsweise eines Kleinhirn-Medulloblastoms oder eines Medulloepithelioms.

Die primitive neuroepitheliale Matrixzelle differenziert sich entweder zum Neuroblasten und später zum Neuron, oder aber zum Spongioblasten (syn. Glioblasten) oder zum Ependymoblasten.

Die Entartung eines Neuroblasten führt nach diesem Modell zum Neuroblastom.

Die Entartung eines Spongioblasten führt zum primitiven polaren Spongioblastom, einer Tumorentität, über deren morphologische Charakteristiken bereits während der ersten Klassifikationsansätze nie Einigkeit erzielt werden konnte und die in der heute gültigen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation nur Platz in einer provisorischen Gruppe der Gliome unklarer Herkunft gefunden hat. Das Spongioblastom stellt einen nach diesem Modell (noch) wenig differenzierten Tumor dar, der morphologisch weder astrozytäre noch oligodendrogliale Eigenschaften zeigt.

Der Spongioblast differenziert sich entweder zum Astroblasten und reift zum Astrozyten, oder er differenziert zum Oligodendroblasten und reift zum Oligodendrozyten. Die Entartung eines Astroblasten führt zur Entstehung eines Astroblastoms, die Entartung eines Astrozyten zum Astrozytom oder zum – im Vergleich zum Astrozytom hochgradiger anaplastischen – Glioblastom. In gleicher Weise führt die Entartung eines Oligodendroblasten zur Entstehung eines Oligodendroglioms, bzw. ebenfalls zum – im Vergleich zum Oligodendrogliom hochgradiger anaplastischen – Glioblastom.

Der Ependymoblast reift zur Ependymzelle heran, eine Entartung führt zur Entstehung eines Ependymoms.

Das Plexus-Choroideus-Papillom sieht dieses Modell auch vor. Die primitive neuroektodermale Matrixzelle kann sich zum Chorioblasten differenzieren und später das Chori-epithel der Ventrikelräume bilden. Nach heutigem Kenntnisstand sind die Plexuszellen mesenchymaler Herkunft und sollen sich aus Vorläufern von Gefäßzellen entwickeln.

Auch das Corpus Pineale entwickelt sich nach diesem Modell aus einer gesonderten neuroepithelialen Anlage, welche Neuroblasten und Glioblasten ausbildet. Eine Entartung dieser Anlage führt zur Entstehung eines Pinealoblastoms oder Pinealozytoms, eines überwiegend aus neuronalen Anteilen bestehenden Tumors.

Dieses Modell, das sich nur auf das zentrale Nervensystem im engeren Sinne bezieht, macht keine Aussagen zur Entwicklung eines Retinoblastoms der Netzhaut des Auges. Analog der übrigen Tumoren würde nach diesem Modell für das Retinoblastom gelten: Aus einer neuroepithelialen Zelle des embryonalen Augenbechers entwickelt sich der Neu-

roblast als Vorläufer für Zapfen und Stäbchen, eine Entartung dieses Neuroblasten führt zur Entstehung eines Retinoblastoms.

Interessanterweise haben neuere immunologische Studien Hinweise darauf ergeben, dass das Retinoblastom ausschließlich aus entarteten Zapfen entsteht, nicht aus Stäbchen (BOGENMANN 88). Dieser Sachverhalt ist noch Gegenstand derzeitiger weiterer Untersuchungen.

Del Rio Hortega trifft über diese Einteilung hinaus eine Gruppeneinteilung der Tumoren in die sogen. Gliome, die sich entwicklungsgeschichtlich auf die Glioblastzelle zurückführen lassen (Astroglom, Oligodendrogliom, Ependymom), und Paragliome (Neurozytome, Pinealistumoren, Plexus-Choroideus-Papillome); (HORTEGA 45).

Für die Gültigkeit dieses Zytogenesmodells gab es derzeit keine Belege, es wurde zahlreichen frühen Klassifikationsansätzen als hypothetische Forderung zugrunde gelegt. Es benennt lediglich einzelne Tumorentitäten anhand des morphologischen Zellvergleichs im Tumor mit verschiedenen Reifungsgraden von Zellen gesunden Hirngewebes, ohne eine Aussage zur tumorbiologischen Eigendynamik des Tumors als Krankheitsbild zu treffen.

3.2 Frühe Klassifikationsansätze der Hirntumoren: Bailey und Cushing (BAILEY CUSHING 26)

Mit der Klassifikation der Gliome von BAILEY und CUSHING liegt 1926 erstmals eine differenzierte Einteilung der Hirntumoren vor, die klinische Gesichtspunkte berücksichtigt.

So notierte CUSHING, ein Neurochirurg, in seinem Patientengut nicht nur Symptomatik, postoperativen Verlauf und Überlebenszeit, sondern macht auch erstmals Aussagen zur Tumorbiologie. So geht auf ihn die Erkenntnis zurück, dass undifferenzierte Tumoren eine schnellere Progredienz zeigen als höher differenzierte. Diese Klassifikation kommt weg vom rein morphologischen Aspekt eines Tumors, in dem sie auch Aussagen zur Prognose des Tumors als Krankheitsbild, zum bevorzugten Inzidenzalter und zur Geschlechtsverteilung der Patienten macht.

Bailey und Cushing haben auch bereits das onkologische Dogma verlassen. Die Nomenklatur beruht lediglich auf einer morphologischen Ähnlichkeit der Tumorzellen mit Zellen auf verschiedenen Entwicklungsstufen während der Organogenese des Nervensystems. Eine Entstehung des Tumors aus einer versprengten Entwicklungszelle lehnen beide bereits ab.

Die Einteilung von Bailey und Cushing, die zwischen differenzierten und undifferenzierten Tumoren einer Zellpopulation genau unterscheidet, beinhaltet vierzehn Tumorentitäten:

1. Medulloepitheliom
2. Medulloblastom
3. Pinealoblastom
4. Pinealozytom
5. Ependymblastom
6. Ependymom
7. Neuroepitheliom
8. Spongioblastom Multiforme / Unipolare
9. Astroblastom
10. Astrozytom Protoplasmaticum / Fibrillare
11. Oligodendrogliom
12. Neuroblastom
13. Ganglioneurom
14. Plexus-Choroideus-Papillom

3.3 Modifizierte Klassifikation der Hirntumoren von Bailey und Cushing:

Nomenklatur der Amerikanischen Neurologischen Gesellschaft (PENFIELD 31)

Die Klassifikation von Bailey und Cushing aus dem Jahr 1926 fand in einer vereinfachten Form Eingang in die Nomenklatur der Amerikanischen Neurologischen Gesellschaft (BAILEY CUSHING 26; PENFIELD 31). Allerdings beschränkt sich die Klassifikation der Amerikanischen Neurologischen Gesellschaft – im Unterschied zu Bailey und Cushing – auf Hirntumoren.

Die Nomenklatur wurde 1931 erstmals in folgender Form veröffentlicht:

1. Medulloblastom
2. Pinealom
3. Ependymom
4. Neuroepitheliom
5. Spongioblastoma Polare
6. Astroblastom
7. Astrozytom
8. Oligodendroblastom und Oligodendrogliom
9. Glioblastoma multiforme

Tab. 1: Gegenüberstellung der Klassifikationsschemata der Hirntumoren von Bailey und Cushing sowie der Amerikanische Neurologische Gesellschaft (Penfield): – eigene Synopse –

Bailey und Cushing (1926)		Penfield (1931)
Medulloepitheliom		---
Medulloblastom		Medulloblastom
Pinealoblastom		Pinealom
Pinealozytom		
Ependymblastom		Ependymom
Ependymom		
Neuroepitheliom		Neuroepitheliom
Spongioblastom Multiforme / Unipolare		Spongioblastoma Polare
Astrozytom Protoplasmaticum / Fibrillare		Astrozytom
Astroblastom		Astroblastom
---		Glioblastoma multiforme
Oligodendrogliom		Oligodendroblastom und Oligodendrogliom
Plexus-Choroideus-Papillom		---
Neuroblastom		---
Ganglioneurom		---

3.4 Frühe umfassende Klassifikationsansätze der Tumoren des gesamten Nervensystems von Zülch (ZÜLCH 1958)

Die erste Klassifikation von Zülch unterteilt – in Anlehnung an die Theorie der Histiogenese, einer Weiterentwicklung des Zytogenesemodells – die Tumorgewebe anhand ihres embryonalen Ursprungsgewebes. Die Klassifikation umfasst Tumoren des gesamten Ner-

vensystems sowie Retinoblastome. Im Folgenden werden die Eckpunkte dieser Klassifikation dargestellt (ZÜLCH 58):

Die am differenziertesten beschriebene Gruppe dieser Einteilung bilden die Tumoren der weißen und der grauen Substanz des Nervensystems, zusammengefasst als neuroektodermale Tumoren. Hier finden sich Tumoren aus Nervenzellen (Nervenzelltumoren) und aus zentralen oder peripheren Hüllzellen (Gliome und Neurinome) sowie Mischtumoren. Die Meningeome finden sich – entsprechend ihrer embryonalen Gewebezugehörigkeit – mit anderen Tumoren in der Gruppe der mesodermalen Tumoren. Den Abschluss der histogenetischen Einteilung bildet die Gruppe der ektodermalen Tumoren, in denen man die Tumoren der Sellaregion antrifft.

Zülchs besonderer Verdienst besteht in der umfassenden Abbildung aller Raumforderungen mithilfe seiner Klassifikation. Den Abschluss bilden daher die weiteren Gruppen Missbildungstumoren, Gefäßmissbildungen und Gefäßgeschwülste sowie sonstige raumfordernde Prozesse.

A) Neuroektodermale Tumoren

Zülch nimmt in seiner Einteilung der neuroepithelialen (neuroektodermalen) Tumoren 1958 eine Unterscheidung nach zellulären Reifegraden vor. Er unterscheidet undifferenzierte Tumoren – sogenannte Medulloblastome, die ausschließlich im Jugendalter auftreten – von den differenzierten Gliomen, Paragliomen und Gangliozytomen sowie den anaplastischen Tumoren.

(a) Undifferenzierte neuroektodermale Tumoren

Die Gruppe der undifferenzierten sogenannten **Medulloblastome** umfasst ausschließlich im Jugendalter auftretende Tumoren, die laut Zülch trotz ihrer unterschiedlichen Lokalisation weitestgehende Ähnlichkeiten im mikroskopischen Befund aufweisen. Im Einzelnen findet sich in dieser Gruppe das Retinoblastom, das Pineoblastom, das (eigentliche Kleinhirn-)Medulloblastom und das Sympathoblastom. Alle diese Tumoren ähneln undifferenzierten Neuronenvorläufern.

Interessanterweise schließt Zülch durchaus auch das **Retinoblastom** unter die Nervensystemtumoren. Histologisch entsprechen die Sehzellen der Netzhaut einer ausgelagerten Gruppe Hirnneuronen. Dafür spräche auch, dass der sogenannte Sehnerv (N. Opticus) histologisch nicht den Aufbau eines Hirnnerven zeigt, sondern einer zentralen Bahn (Faszikulus) entspricht. Diesem histologisch zutreffenden Vorschlag, das Retinoblastom den

Tumoren des zentralen Nervensystems zuzuordnen, wurde in späteren Klassifikationen leider nicht gefolgt. Vielmehr wurde allgemein einer Zuordnung gemäß Organzugehörigkeit der Vorzug gegeben und das Retinoblastom den Tumoren des Auges zugeordnet.

Medulloblastome sind typischerweise im Kleinhirn lokalisiert (80 %). Zülch macht unter Hinweis auf Befunde von Cushing darauf aufmerksam, dass es sich bei den teilweise in der Literatur als Medulloblastome der Großhirnhemisphären beschriebenen Tumoren um andere Tumoren, in der Regel um Oligodendrogliome, handle. Derzeit werden supratentoriell auftretende Tumoren mit demselben feingeweblichen Befund – im Unterschied zu den Medulloblastomen des Kleinhirns – als PNET mit supratentoriellem Sitz bezeichnet.

Unter einem **Sympathoblastom** sind nach heutiger Nomenklatur das vom Nebennierenmark ausgehende Neuroblastom sowie das von sympathischen und/oder parasymphatischen Ganglien ausgehende Paragangliom zu verstehen. Bei Zülch ist das Sympathoblastom als gleichbedeutend mit dem Neuroblastom zu verstehen. Das Paragangliom findet sich in der Nomenklatur von Zülch unter den differenzierten Tumoren in der Gruppe der Gangliozytome wieder.

(b) Differenzierte neuroektodermale Tumoren

Diese Gruppe umfasst zunächst die ausschließlich von Gliazellen ausgehenden **Gliome** Astrozytom und Oligodendrogliom sowie als undifferenziertere Zwischenstufe das sogenannte Spongioblastom.

Der Sammelbegriff "**Spongioblastom**" umfasst bei Zülch sowohl ventrikelnah, von der subependymalen Glia ausgehende sogenannte polare Spongioblastome der Hemisphären sowie das piloide (oder pilozytischen) Astrozytom. Möglicherweise ist "Subependymom" bei einigen Autoren gleichbedeutend mit Polares Spongioblastom. Der Tumor, der vielfach unter der Bezeichnung "Kleinhirn-Astrozytom" in der Literatur auftaucht, stimmt gemäß Zülch mit dem piloiden Astrozytom überein.

Zülch behält den Begriff **Astroblastom** nicht bei, sondern subsumiert die sogenannten Astroblastome früherer Klassifikationen unter den Astrozytomen.

Weiterhin unterscheidet Zülch unter den differenzierten Tumoren eine Gruppe, die er in Anlehnung an del Rio Hortega als **Paragliome** bezeichnet. Hierunter fallen das Ependymom, das Neurinom, das Pinealom und das Plexus-Choroideus-Papillom.

Die Ependymzelle bekommt von Zülch somit eine Sonderstellung und zählt nicht zu den glialen Elementen. Zülch stellt erstmals weiter fest, dass es bei den **Ependymomen** keine

durchgängig mikroskopisch darstellbare unterschiedliche Dignitätsstufen gebe. Gegenüber früheren Klassifikationen verzichtet er daher sogar gänzlich auf den Begriff des Ependymoblastoms – in Abgrenzung vom gutartigeren Ependymom. Dagegen hält er fest, dass ein Auftreten dieses Tumors im Jugendalter das einzige Unterscheidungskriterium darstelle, das ein biologisch viel ungünstigeres Verhalten bedinge (ZÜLCH 58). Zülch verzichtet ebenso auf den Begriff **Medulloepitheliom**, in denen er lediglich eine Bezeichnung früherer Klassifikationen für besonders maligne (klinisch bösartig verlaufende) Epitheliome sieht.

Im Unterschied zu früheren Klassifikationen führt Zülch erstmals das **Neurinom** (syn. Schwannom) auf und ordnet es der Gruppe der Paragangliome zu. Diesem Vorschlag wurde in späteren Klassifikationen nicht gefolgt. Das Schwannom wurde aus der Gruppe der neuroepithelialen (neuroektodermalen) Tumoren herausgenommen und gemeinsam mit Neurofibrom und neurogenem Sarkom, anaplastischem Neurofibrom der neuen Gruppe "Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven" zugeordnet. Diese auf die Lokalität abhebende neue Bezeichnung stellt insofern einen Sprung in der bisherigen histiogenetischen Systematik dar; Schwannome sind ebenfalls neuroektodermale Tumoren.

Beim **Pinealom** handelt es sich um einen neuronal differenzierten Tumor mit wechselnden glialen Anteilen, der durchaus eine niedrige Dignität aufweisen kann. Zülch reserviert allerdings den Begriff des Pinealoblastoms für Tumoren, die im Jugendalter auftreten.

Das **Plexus-Choroideus-Papillom** könnte man auch zu den Tumoren mesenchymalen Ursprungs zählen, hat dieses die Liquorräume auskleidende Gewebe doch morphologische – Tumorgewebe mikroskopisch durch Lumenbildung gekennzeichnet – und funktionale Ähnlichkeiten mit Gefäßgewebe (KLEIHUES 93). Nach heutigem Kenntnisstand sind die Plexuszellen mesenchymaler Herkunft und sollen sich aus Vorläufern von Gefäßzellen entwickeln (ZANG, pers. Mitteilung). Die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 1993 enthält die Bezeichnung einer Gruppe sogenannter mesenchymaler Tumoren. Hierunter werden allerdings ausschließlich solche Tumoren gefasst, die in die übergeordnete – lokalisationsbezogene – Einteilung "Tumoren der Meningen" passen. Beide zitierten Klassifikationen der Weltgesundheitsorganisation – aus dem Jahr 1979 und dem Jahr 1993 – sind an dieser Stelle nicht Zülchs Vorschlag gefolgt, sondern rechnen das Plexus-Choroideus-Papillom wieder zu den Gliomen.

Die sogenannten **Gangliozytome**, die in früheren Klassifikationen den Paragangliomen zugerechnet wurden, stellen bei Zülch eine eigene Gruppe innerhalb der differenzierten Tumoren dar. Beim Gangliozytom handelt es sich um einen neuronal differenzierten Tu-

mor, der im Bereich des Gehirns, des Rückenmarks und des Sympathikusgrenzstrangs auftreten könne.

(c) Anaplastische neuroektodermale Tumoren

Den Abschluss bilden das Glioblastom als anaplastische Gliomform, daneben die anaplastischen Entartungen der übrigen beiden Gruppen - anaplastisches Ependymom und anaplastisches Pinealom sowie das anaplastische Gangliozytom.

B) Tumoren mesodermalen Ursprungs

Hier finden sich das Meningeom, das Angioblastom, Fibrome und Sarkome, insbesondere Meningosarkom, Angiosarkom, Fibrosarkom sowie Chondrom, Lipom, Osteom und Chordom wieder.

In der späteren WHO-Klassifikation (93) ist aus "mesodermalen Ursprungs" – aus dem mittleren Keimblatt hervorgegangen – geworden: (a) "Tumoren des Meningothel" (umfasst die Meningeome), (b) "**mesenchymale**, nicht-meningeotheliale Tumoren". Hinzugekommen ist eine weitere Gruppe, die bei Zülch noch keine Berücksichtigung gefunden hatte: (c) "melanozytische Primärtumoren". Interessanterweise handelt es sich bei Melanozyten allerdings um Zellen ektodermalen Ursprungs, die – wie die Zellen des Nervensystems – ebenfalls aus der embryonalen Neuralleiste abstammen. Nach dieser Klassifikation könnte man ableiten, das Vorkommen von malignen Melanomen im Bereich des ZNS beschränke sich überwiegend auf die Meningen. Ob die Klassifikation an dieser Stelle die tumorbiologische Wirklichkeit abbildet, ließ sich anhand der vorliegenden Literatur nicht näher klären. Zumindest eine perivaskuläre Ausdehnung von Melanozyten ins Hirngewebe hinein ist allerdings bei der gutartigen diffusen Melanose der weichen Hirnhäute beschrieben, die im Zusammenhang mit neurokutanen Melanose-Syndromen beobachtet werden kann.

C) Ektodermale Tumoren

In dieser Gruppe fasst Zülch Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom, malignes Hypophysenadenom (oder Hypophysenkarzinom) und Epitheliome zusammen.

D) Andere Tumoren

Zülch dehnt seine Einteilung auf andere im Bereich des Nervensystems vorkommenden Tumoren und Raumforderungen aus: Er dehnt sie - als **Missbildungstumoren** - auf Epi-

dermoid, Dermoid und Teratome aus und neben **Angiomen** und Aneurysmen (!) auch auf **alle sonstigen**, auch nicht-neoplastischen raumfordernden Prozesse im Bereich des ZNS (nicht näher klassifizierte Tumoren, Metastasen, entzündliche Prozesse).

Damit liefert Zülch zweifellos die umfassendste denkbare Klassifikation.

3.5 Vorläufer der Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems der Weltgesundheitsorganisation von Kernohan (KERNOHAN 49)

Wegweisend für die histologische Klassifikation der Tumoren des ZNS der WHO war der noch stringenter redigierte frühere Klassifikationsvorschlag von Kernohan.

Er unterscheidet lediglich noch Medulloblastom, Astrozytom, Ependymom und Oligodendrogliom und fasst alle übrigen neuroepithelialen Tumoren und glialen Mischtumoren als Neuroastrozytome zusammen. Hauptsächlich wegen dieser letzten Gruppe der Neuroastrozytome war Kernohans Klassifikation umstritten, verwischt sie doch wieder tumorbiologisch voneinander deutlich abgegrenzte pathologische Einheiten und fasst Tumoren unterschiedlicher Dignitätsstufen in einer Gruppe zusammen.

Ein Verdienst dieser Klassifikation besteht neben der genial vereinfachenden Schematisierung in der erstmalig quantifizierenden Darstellung von Differenzierungsgraden von 1 (hoch differenziert) bis 4 (niedrig differenziert), entsprechend der ersten histologischen Klassifikation der WHO (KERNOHAN 49).

**Tab. 2: Gegenüberstellung der Klassifikationsschemata von Kernohan und Zülch
– eigene Synopse –**

Kernohan (1949)		Zülch (1958)
		Gliome
Astrozytom Grad 1		Astrozytom
Astrozytom Grad 2		pilozytisches Astrozytom = polares Spongioblastom "Astroblastom" (obsolet)
Astrozytom Grad 3		Glioblastoma multiforme
Astrozytom Grad 4		
Oligodendrogliom Grad 1		Oligodendrogliom
Oligodendrogliom Grad 2		Oligodendroblastom
Oligodendrogliom Grad 3		
Oligodendrogliom Grad 4		
		Paragliome
Ependymom Grad 1		Ependymom
Ependymom Grad 2		Ependymoblastom des Jugendalters "Neuroepitheliom" "Medulloepitheliom" (obsolet)
Ependymom Grad 3		
Ependymom Grad 4		

---		Plexus-Choroideus-Papillom
---		Pinealom
---		Neurinom = Schwannom
		Gangliozytome
Neuroastrozytom "Grad 1"		Ganglioneurom, Gangliozytom, Gangliogliom
Neuroastrozytom "Grad 2 - 4"		Neuroblastom des ZNS, Spongioneuroblastom, Glioneuroblastom etc.
		sogen. Medulloblastome des Jugendalters
Medulloblastom		(Kleinhirn-)Medulloblastom
---		Retinoblastom, Pineoblastom
---		Sympathoblastom = peripheres Neuroblastom

3.6 Erste histologische Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems der Weltgesundheitsorganisation (ZÜLCH 79)

1956 ergriff die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals die Initiative, weltweit eine multizentrische Studie zur histologischen Untersuchung von Tumoren einzurichten mit dem Ziel, ein international einheitliches Klassifizierungssystem zu schaffen. Auf diese Weise entstanden zwischen 1967 und 1981 nach anatomischer Lokalisation aufgeteilt Klassifizierungsschemata zu allen Tumoren des Menschen, geordnet nach Histologie und Differenzierungsgrad. Parallel dazu gab die WHO 1977 eine ausschließlich nach anatomischer Lokalisation geordnete statistische Auflistung der Tumoren des Menschen heraus, die "International Classification of Diseases" (ICD).

Zu diesem Zeitpunkt der ersten Initiative eines internationalen Klassifikationsschemas waren Russell und Rubinstein vom Armed Forces Institute bereits dabei, ihren vielbändigen Atlas der Tumorpathologie herauszugeben (RUBINSTEIN 72), und von der UICC gab es bereits eine in mehrere Sprachen übersetzte "Illustrierte Tumornomenklatur" (UICC 65).

Das erklärte Ziel der WHO war es zu diesem Zeitpunkt, keine neue pathologische Nomenklatur herauszugeben, sondern eine einheitliche systematische Einteilung der Tumoren zu schaffen, die von den klinischen Disziplinen der Medizin problemlos anzuwenden ist und so zum internationalen Erfahrungsaustausch in der Diagnostik und Therapie verschiedener Tumoren beiträgt.

1970 kam es in Köln zur Gründung des **WHO-Zentrums für die Tumoren des ZNS**. Dieser Teil der WHO-Studie wurde von Zülch koordiniert. Bis zur Veröffentlichung der histologischen Tumorklassifikation des ZNS wurden im Rahmen dieser Studie fast 300 Fälle anhand von histologischen Schnitten von mehreren neuropathologischen Abteilungen im Rahmen eines Peer-Reviewing-Verfahrens aus der ganzen Welt untersucht (ZÜLCH 79).

Seit der Veröffentlichung der Tumorklassifikation durch Zülch 1979 veranstaltete die WHO Tagungen zur Diskussion der Verbesserungsvorschläge, die Eingang in eine revidierte zweite Auflage des Klassifikationsschemas finden sollten. Für die Tumoren des ZNS fand eine erste Tagung 1988 in Texas statt, organisiert von Fields, sowie eine zweite Tagung 1990 in Zürich unter dem Vorsitz von Kleihues (Zürich), Burger (John-Hopkins-Universität Maryland) und Scheithauer (Mayo-Kliniken Minnesota). Die daraus entstandene zweite revidierte Auflage der histologischen Tumorklassifikation des ZNS wird im folgenden vorgestellt (KLEIHUES 93).

Tab. 3: Histologische Tumortypen des ZNS nach Ursprungsgewebe (WHO 1993)

- Neuroepitheliale Tumoren der weißen und grauen Substanz des Gehirns -	
(a) Gliazelltumoren ("Gliome"):	
1. astrozytäre Tumoren	Astrozytom, pilozytisches Astrozytom, anaplastisches Astrozytom, Glioblastom / Gliosarkom, pleomorphes Xanthoastrozytom, subependymales Riesenzell-Astrozytom
2. oligodendrogliale Tumoren	Olidodendrogliom, anaplastisches Olidodendrogliom
3. ependymale Tumoren	Ependymom, anaplastisches Ependymom, myxopapilläres Ependymom, Suependymom
4. Mischgliome	Oligoastrozytom, anaplastisches Oligoastrozytom, andere
5. Plexus-Choroideus-Tumoren	Plexus-Choroideus-Papillom, Plexus-Choroideus-Karzinom
6. andere	Astroblastom, polares Spongioblastom, Gliomatosis Cerebri
(b) Nervenzelltumoren:	
7. Neuronale und neuronal-gliale Mischtumoren	Gangliozytom, dysplastisches Kleinhirn-Gangliozytom, Gangliogliom, desmoplastisches Gangliogliom, anaplastisches Gangliogliom, Paragangliom des Filum Terminale, dysembryoplastisches Neuroepitheliom, zentrales Neurozytom, Esthesioneuroblastom
8. Pinealistumoren	Pineozytom, Pineoblastom, Mischpinealome oder Übergangspinealome
9. Embryonale Tumoren	Medulloepitheliom, zentrales Neuroblastom, Ganglioneuroblastom, Ependymblastom, PNET, Medulloblastom, Mischformen
- Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven –	
1. Schwannom	oder Neurilemmom oder Neurin <u>o</u> m
2. Neurofibrom	
3. maligne Tumoren	neurogenes Sarkom, anaplastisches Neurofibrom

- Tumoren der Meningen –	
(a) Meningothel-Tumoren:	
1. Meningeom	
2. atypisches Meningeom	
3. papilläres Meningeom	
4. anaplastisches Meningeom	
(b) mesenchymale, nicht-meningeotheliale Tumoren:	
1. gutartige Tumoren	osteokartilaginöser Tumor, Lipom, fibröses Histiocytom, andere
2. bösartige Tumoren	Hämangioperizytom, Chondrosarkom, malignes fibröses Histiocytom, Rhabdomyosarkom, Meningosarkom, andere
(c) melanozytische Primärtumoren:	
1. diffuse Melanose	
2. Melanozytom	
3. malignes Melanom	
4. meningeale Melanomatose	
(d) Tumoren unklaren Ursprungs:	
1. Hämangioblastom	
- andere Tumoren -	
(a) Lymphome u. a.	malignes Lymphom, Plasmozytom, granulozytäres Sarkom, andere
(b) Keimzelltumor	Germinom, Embryonalzellkarzinom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom, Teratom, gemischter Keimzelltumor
(c) Zysten u. a.	Epidemoidzyste, Dermoidzyste u. a.
(d) Sellatumor	Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom u. a.
(e) Sonstige	lokale Infiltrationen regionaler Tumoren, Metastasen, nicht näher klassifizierbare Tumoren

3.7 Revidierte 2. Auflage der Klassifikation der Hirntumoren der Weltgesundheitsorganisation (KLEIHUES 93)

Ein entscheidender Unterschied gegenüber der Klassifikation von 1979 besteht darin, dass beim Grading nicht mehr ein histologisches Grading nach Differenziertheit / Entdifferenziertheit des mikroskopischen Zellbildes zugrunde gelegt wird. Es handelt sich vielmehr um ein klinisch orientiertes Dignitätsgrading. Dies wird bereits daran deutlich, dass die extremen Prädikate "Grad 1" und "Grad 4" in der revidierten Klassifikation sparsamer vergeben werden. Unter "Grad 1" werden tatsächlich nur noch kurativ resezierbare Tumoren genannt, so beispielsweise nicht mehr das Ependymom, sondern nur noch die Sonderformen des Subependymoms und des myxopapillären Ependymoms der Cauda Equina. Als "Grad 4" werden ausschließlich Tumoren mit infauster Prognose genannt, so das Glioblastom und die embryonalen Tumoren (Pinealoblastom, Medulloepitheliom, Neuroblastom, Ependymoblastom, Medulloblastom).

Diese Korrelation des Dignitätsgrades mit der klinischen Prognose wurde erstmals von Zülch 1986 beschrieben. Die Überlebenszeiten beziehen sich dabei auf Tumoren nach Totalresektion ohne nachgeordnete adjuvante Bestrahlung oder Chemotherapie.

Tab 4: Erstmals Korrelation zwischen Klassifikation und Klinik bei Zülch 1986

Grad	Dignität	Überlebenszeit bei Totalresektion	Tumoren im Bereich des Nervensystems
Grad 1	benigne	über 5 Jahre bzw. heilbar	pilozytisches Astrozytom, Ependymom im Bereich der Ventrikel, Plexus-Choroideus-Papillom, temporobasales Gangliozytom, Hämangioblastom, Neurilemmom, Meningeom, Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom
Grad 2	semibenigne	3 bis 5 Jahre	Astrozytom, Oligodendrogliom, zerebrales extraventrikuläres Ependymom, Plexus-Choroideus-Papillom, Gangliogliom, anaplastisches Neurilemmom, anaplastisches Meningeom
Grad 3	relativ maligne	2 bis 3 Jahre	anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, anaplastisches Ependymom, anaplastisches Gangliogliom, anaplastischer Keimzelltumor
Grad 4	hoch maligne	6 bis 15 Monate	Glioblastom, Medulloblastom, primäres Hirnsarkom

Über die Zuordnung eines Dignitätsgrades hinaus werden in der WHO-Klassifikation aus 1993 erstmals zur jeweiligen Tumorentität charakteristische immunologische Marker genannt. Besondere Berücksichtigung finden in der Darstellung jeden Tumors unter dem neu eingerichteten Punkt "Biological Behavior" tumorbiologische Eigendynamik und charakteristischer klinischer Verlauf.

Das Klassifikationsschema der WHO in der zweiten revidierten Fassung unterscheidet zunächst uneinheitlich acht Gruppen, die teilweise auf Elemente aus dem Zytogenesemodell Bezug nehmen, teilweise – dieses Modell außer Acht lassend – ausschließlich auf das betroffene Organsystem abheben. Die Eckpunkte der Klassifikation werden im folgenden dargestellt (KLEIHUES 93).

Die Gruppe der sogenannten neuroepithelialen Tumoren umfasst Tumoren des zentralen – Hirn und Rückenmark – und peripheren Nervensystems. Hierbei werden Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven sowie Tumoren der Meningen in jeweils eigenen Gruppen zusammengeschlossen. Neben den vorgenannten drei Gruppen vervollständigen fünf weitere Gruppen von Tumoren nicht neuronalen Ursprungs die Beschreibung aller im Bereich des Nervensystems auftretenden Tumoren.

Innerhalb der ersten Gruppe – neuroepitheliale Tumoren – werden neun Gruppen unterschieden.

Die ersten sechs Gruppen umfassen Gliome im weitesten Sinne, so Gruppe 1 bis 4 reine Gliome (Astrozytom, Oligodendrogliom, Ependymom, Mischgliome), Gruppe 5 die Plexus-Choroideus-Tumoren, Gruppe 6 nicht näher eingeordnete weitere Gliome (Astroblastom, polares Spongioblastom, Gliomatosis Cerebri).

Die siebte Gruppe umfasst neuronale und neurogliale Mischtumoren. Die klinische Zuordnung eines Tumors in ein solches auf dem Zytogenesemodell fußenden starren Schema scheint nicht immer eindeutig. Vielmehr gibt es in der Literatur durchaus Hinweise für fließende Übergänge zwischen den einzelnen Tumorentitäten, z. B. pleomorphes Xanthoastrozytom mit gangliomatösen Anteilen - desmoplastisches infantiles Gangliogliom, Ursprung: subpiale Astroglia (KORDEK 94).

Als achte Gruppe folgt die Gruppe der Pinealistumoren, die bereits mit dem Pinealoblastom einen embryonalen Tumor vorwegnimmt.

Die Gruppe der embryonalen Tumoren kommt als neunte und letzte Gruppe.

Es folgt eine nähere Beschreibung der neuropathologischen Eigenschaften der Gruppe der neuroepithelialen Tumoren gemäß der WHO-Klassifikation 93. Diese Übersicht ist im

weiteren für diese Arbeit insofern von Bedeutung, als sie unter geringen Modifikationen der Darstellung der Ergebnisse im nächsten Abschnitt der Arbeit zugrunde gelegt ist. Die Modifikationen der Klassifikation der WHO 93 zur Entwicklung eines eigenen Klassifikationsschemas werden zu Beginn des nächsten Abschnittes im Einzelnen dargestellt.

3.7.1 Astrozytäre Tumoren

Im Unterschied zur vorherigen Version ist in der vorliegenden Klassifikation das Astroblastom aus der Gruppe der astrozytären Tumoren herausgenommen. Es gehört jetzt zusammen mit noch zwei weiteren schwierig einzuordnenden Tumorentitäten in die neu angelegte provisorische Gruppe der neuroepithelialen Tumoren unklarer Herkunft.

Das Glioblastom, zuvor in der Gruppe der undifferenzierten und embryonalen Tumoren, wird nun zurecht im Hinblick auf seinen glialen Ursprung zu den Gliomen gerechnet. Diese Einteilung erscheint logischer, führt doch beim Astrozytom oder Oligodendrogliom eine Entdifferenzierung schließlich zum histologischen Bild eines Glioblastoms.

Beim Astrozytom findet nun das charakteristische Wachstumsverhalten besondere Erwähnung. Es kommt beim Astrozytom nämlich zu einer diffusen Infiltration des Hirnparenchyms, die eine Resektion des Tumors im Gesunden erschwert und damit auch bei Tumoren, die im Zellbild keine ausgeprägten histologischen Malignitätskriterien aufweisen, die Grundlage für das Auftreten lokaler Rezidive schafft. Entsprechendes WHO-Grading deshalb: "Grad 2". Feingeweblich zeigt das Astrozytom keine mitotische Aktivität, immunologisch zeigt sich der Tumor positiv für GFAP. Der Altersgipfel liegt bei 40 bis 50 Jahren, es gibt keinen Prädilektionsort. Am häufigsten ist die fibrilläre Variante, seltener das protoplastische und das gemistozytische Astrozytom.

Das anaplastische Astrozytom zeichnet sich histologisch durch eine erhöhte mitotische Aktivität sowie klinisch durch einen raschen Progress zum Glioblastom aus. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3".

Das Glioblastom ist im Zellbild durch vaskuläre Proliferationen neben fokalen Nekrosezonen und klinisch durch eine infauste Prognose gekennzeichnet; entsprechendes WHO-Grading: "Grad 4". Der Altersgipfel liegt bei 45 bis 60 Jahren. Es gibt zwei vom normalen histologischen Bild abweichende Sonderformen: Das Riesenzell-Glioblastom zeigt mehrkernige Riesenzellen astrozytären Ursprungs, das Gliosarkom zeigt ein von den tumorösen Gefäßanteilen ausgehendes Sarkom.

Mit dem pilozytischen Astrozytom kommen wir zu einer Astrozytomform mit sehr guter Prognose. Das feingewebliche Bild ist durch die charakteristischen bipolaren Piloidzellen bestimmt, immunologisch zeigt sich der Tumor positiv für GFAP. Der Altersgipfel liegt bei 10 Jahren, Prädeliktionsort sind die Mittellinienstrukturen des Gehirns: Sehnerv, III. Ventrikel, Thalamus, medialer Anteil des Temporallappens, Hirnstamm und Kleinhirn. Im Gegensatz zu den übrigen astrozytären Tumoren wächst dieser Tumor äußerst langsam und grenzt sich mikroskopisch gut vom übrigen Hirnparenchym ab. Eine maligne Entartung zum anaplastischen Astrozytom erfolgt äußerst selten. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1". Astrozytome mit niedrigem Malignitätsgrad kommen gehäuft bei einer vererbba- ren systemischen Erkrankung im Kindesalter vor. 15 bis 20 % der Kinder mit einer Neuro- fibromatose vom Typ 1 (NF-1) erkranken bis zum zehnten Lebensjahr an einem solchen Astrozytom Grad 1.

Im späteren Lebensalter besteht für diese Patienten allerdings erneut ein Risiko, an einem Astrozytom zu erkranken. Dieser Tumor weist neben der Mutation im NF-1-Gen weitere Kennzeichen eines bösartigen Wachstums auf wie Veränderungen im sogenannten p53- Gen (TP53) oder der Caseinkinase 2 (CDKN2A/p16-Deletion). Patienten, die an einer Neurofibromatose vom Typ 1 erkrankt sind oder eine entsprechende genetische Disposi- tion in ihrem Erbgut tragen (NF-1 Keimbahnmutation), können somit ein höheres Risiko ha- ben, im Alter jenseits des 60. Lebensjahres an einem bösartigen Astrozytom zu erkranken (GUTMANN 2003).

Das pleomorphe Xanthoastrozytom stellt eine seltene Tumorentität dar, die erst innerhalb der letzten zehn Jahre charakterisiert werden konnte. Sie taucht deshalb erstmals in der 2. Auflage der Tumorklassifikation auf. Das feingewebliche Zellbild zeigt neben Astrozytom- zellen charakteristische Fettvakuolenzellen. Das pleomorphe Xanthoastrozytom tritt be- vorzugt bei Kindern und Jugendlichen auf, Prädeliktionsort sind die Hemisphären. Ent- sprechendes WHO-Grading: "Grad 2".

Die letzte Tumorentität in der Gruppe der astrozytären Tumoren stellt das subependymale Riesenzell-Astrozytom dar, das ausschließlich als Teil einer familiär gehäuften systemi- schen Erkrankung, nämlich bei Jugendlichen mit Tuberöser Sklerose auftritt. Dieser von der Seitenwand des III. Ventrikels ausgehende Tumor lässt sich kurativ reseziieren, ent- sprechendes WHO-Grading deshalb: "Grad 1".

3.7.2 Oligodendrogliale Tumoren

Das Oligodendrogliom weist im histologischen Bild bei geringer mitotischer Aktivität charakteristische fokale Verkalkungen auf und wird klinisch typischerweise von einer jahrelangen Anfallsanamnese begleitet. Betroffen sind Erwachsene. Immunologisch zeigt sich das Oligodendrogliom positiv für S100, Leu7 sowie in 50 % der Fälle ebenfalls für GFAP. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 2".

Dagegen zeigt das anaplastische Oligodendrogliom im histologischen Bild hohe Zelldichte, Kernpolymorphien, erhöhte mitotische Aktivität sowie gelegentlich auch Nekroseherde. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3", bei fokalem Prozess zum Glioblastom "Grad 4".

3.7.3 Ependymale Tumoren

Das Ependymom ist ein Tumor, bei dem histologisches Grading und klinischer Verlauf drastisch auseinanderdriften. Bereits Zülch erkannte diese Tatsache. Deshalb verzichtete er in der ersten Auflage der Klassifikation im Falle des Ependymoms auf ein nach formalen zellmorphologischen Kriterien korrektes histologisches Over-Grading (ZÜLCH 79). Trotz gelegentlicher feingeweblicher Zellbilder von Mitosenreichtum, Kernatypien und Nekroseherden ist dem Ependymom nämlich keine Malignität zuzurechnen, entsprechendes WHO-Grading: "Grad 2".

Die revidierte Auflage des Klassifikationsschemas bringt eine neue histologische Unterteilung der Ependymome in zelluläres, papilläres und Klarzell-Ependymom. Die zelluläre Variante zeichnet sich durch Zellreichtum aus. Die papilläre Variante kommt dem Zellbild des Plexuspapilloms nahe, ist immunologisch positiv für GFAP und bildet im Unterschied zum Papillom keine deutliche Basalmembran zu dem darunter liegenden vaskulären Stroma aus. Beim Klarzell-Ependymom handelt es sich um eine Sonderform, die es feingeweblich von Oligodendrogliom, Neurozytom sowie Nierentumormetastasen abzugrenzen gilt.

Das Ependymom kommt bei Kindern und Erwachsenen vor - bei Kindern nahezu ausschließlich intrakraniell, bei Erwachsenen ausschließlich im Verlauf des Rückenmarks und gehäuft im lumbosakralen Bereich.

Das anaplastische Ependymom zeigt neben Zellreichtum, Kernatypien und deutlicher mitotischer Aktivität vaskuläre Proliferationen. Der klinische Verlauf ist durch eine Liquormetastasierung gekennzeichnet; entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3".

Im Unterschied zu seiner Beschreibung des Tumors 1958 verzichtet Zülch bereits in der ersten Auflage der WHO-Klassifikation 1979 auf Aussagen bezüglich einer unterschiedli-

chen Dignität dieser Tumoren zwischen Erwachsenen und Kindern (ZÜLCH 58, 79). Er stellt lediglich fest, dass Ependymoblastome ebenfalls der Gruppe der anaplastischen Ependymome zuzurechnen seien. In der zweiten Auflage der Klassifikation findet sich kein Hinweis mehr.

Mit dem myxopapillären Ependymom treffen wir auf eine äußerst gutartige Sonderform. Sie geht vom Filum terminale der Cauda Equina aus, ist positiv für GFAP und erhält das entsprechende WHO-Grading: "Grad 1".

Eine vergleichbar gutartige Sonderform stellt das Subependymom dar, das typischerweise Erwachsene betrifft und sich klinisch meist asymptomatisch verhält. Das charakteristische Zellbild setzt sich aus Ependymzellnestern und fibrillären Astrozyten zusammen, es zeigt kaum Mitosen. Prädeliktionsorte sind der IV. Ventrikel sowie die Seitenventrikel. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1".

Ein ependymaler / subependymaler Misch tumor ist prognostisch wie ein Ependymom einzuordnen; entsprechendes WHO-Grading: "Grad 2".

3.7.4 Misch gliome

Hier wird beispielhaft neben dem Oligoastrozytom (entsprechendes WHO-Grading: "Grad 2") das anaplastische Oligoastrozytom genannt, das im feingeweblichen Schnitt durch Zelldichte, Kernatypien, deutliche mitotische Aktivität, vaskuläre Proliferationen und Nekroseherde gekennzeichnet ist (entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3").

Analog ist in der Nomenklatur der übrigen Misch gliome zu verfahren, beispielsweise bei Gliomen mit einer Ependymomzellfraktion. Entsprechend dem oben bereits beim ependymalen / subependymalen Misch tumor erfolgten Grading gilt dabei, wie für alle Misch tumoren auch jenseits des zentralen Nervensystems, der Grundsatz: Der Tumor übernimmt das Grading der am ungünstigsten klassifizierten histologischen Fraktion.

3.7.5 Plexus-Choroideus-Tumoren

Das Plexus-Choroideus-Papillom zeigt im klinischen Verlauf typischerweise eine Obstruktion der Liquorräume, teilweise kommt es darüber hinaus sogar zu einer tumoreigenen zusätzlichen Liquorbildung. Feingeweblich zeigt das Plexuspapillom das charakteristische Schnittbild kubischer Zellen aufsitzend auf einer Basalmembran über papillärem vaskularisiertem Bindegewebe. Immunologisch zeigt es sich positiv für Transthyretin. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1".

Das Plexus-Choroideus-Karzinom dagegen zeigt einen zunehmenden Verlust papillärer Strukturen im Zellbild, eine erhöhte mitotische Aktivität, Kernatypien und Nekrosezonen. Neben Transthyretin ist es immunologisch auch positiv für Zytokeratin, Vimentin, S100, Carboanhydrase C. Eine besondere Bedeutung gewinnt die immunologische Charakterisierung in der Abgrenzung dieses Tumors von sekundären Karzinomen metastatischen Ursprungs innerhalb der Liquorräume, hier ist das Plexus-Choroideus-Karzinom im Gegensatz zu metastatischen Karzinomzellen nämlich negativ für Epithelmembranantigen. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3".

3.7.6 Neuroepitheliale Tumoren unklarer Herkunft

Wir kommen nun zur provisorisch eingerichteten Gruppe der neuroepithelialen Tumoren unklarer Herkunft, in die alle Tumorentitäten aufgenommen wurden, über deren Zuordnung innerhalb des Klassifikationskomitees keine Einigkeit erzielt werden konnte.

Als Erstes ist hier das Astroblastom zu nennen. Es zeigt feingeweblich ein spezifisches Zellmuster, ist immunologisch positiv für GFAP und ist gelegentlich als Teil eines Astrozytoms Grad 2, eines Astrozytoms Grad 3 oder auch eines Glioblastoms anzutreffen. Es ist zurzeit noch nicht geklärt, ob dieser Tumor auch solitär vorkommt und damit als eigene Tumorentität zu führen ist. Auch kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt von der WHO kein klinisches Grading festgelegt werden.

Das polare Spongioblastom kommt sehr selten vor. Es betrifft zwar ausschließlich Kinder, zählt aber nicht zu den primitiven neuroektodermalen Tumoren, da es sich um ein Gliom handelt. Das polare Spongioblastom zeigt überwiegend ein charakteristisches Zellmuster, durchsetzt von Zellfraktionen, die histologisch einem pilozytischen Astrozytom oder einem Oligodendrogliom entsprechen. Auch hier macht die WHO keine Angaben zum Grading. Die frühere Deutung durch ZÜLCH, dass mit dieser Bezeichnung ein weiteres Synonym für pilozytische Astrozytome vorliege, behält er in der ersten WHO-Klassifikation bei. Er weist ausdrücklich darauf hin, dass das sogenannte primitive polare Spongioblastom einen hoch malignen Tumor darstellt. Das mikroskopische Zellbild dieses Tumors dürfe daher wegen der wesentlich schlechteren klinischen Prognose des primitiven polaren Spongioblastoms nicht mit dem gutartigen pilozytischen Astrozytom verwechselt werden. In der späteren WHO-Klassifikation ist dieses Gespann verwirrend ähnlich lautender Bezeichnungen aufgehoben. In der neuen Klassifikation entspricht das polare Spongioblastom dem primitiven polaren Spongioblastom der früheren Auflage.

Die nächste Tumorentität, die Gliomatosis Cerebri, ist nicht allein anhand der Histologie zu diagnostizieren. Da sie definitionsgemäß stets mehrere Hirnlappen betrifft, verlangt ihre Diagnosestellung eine Kombination aus dem histologischen Zellbild und den Ergebnissen bildgebender Verfahren des ZNS. Das feingewebliche Zellbild zeigt einen undifferenzierten Tumor, der sich ohne Parenchymzerstörung entlang der Myelinscheiden entwickelt; entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3".

Kann man eine fokale Transformation des Tumors zum Glioblastom erkennen, ändert sich das Grading entsprechend in "Grad 4".

3.7.7 Neuronale Tumoren und neuronal-gliale Mischtumoren

Zunächst zur Nomenklatur: Besteht ein Tumor aus differenzierteren Zellen neuronalen Ursprungs, bezeichnet man ihn in Ableitung vom Begriff "Neuron" als Neurozytom oder alternativ in Ableitung vom Begriff "Ganglion" als Gangliozytom oder auch Gangliom. Ein Tumor ausgehend von neuronalen Vorläuferzellen wird als Neuroblastom bezeichnet. Lässt nun ein Tumor gleichermaßen neuronale und gliale neoplastische Anteile erkennen, kennzeichnet man dies in der Namensgebung durch den Zusatz "-gliom": Dieser Tumor wird als Gangliogliom bezeichnet.

Beim Gangliozytom handelt es sich um einen bei Kindern und Jugendlichen überall im ZNS vorkommenden Tumor mit guter Prognose. Das histologische Zellbild zeigt mehrkernige Tumorzellen neuronaler Differenzierung; entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1".

Das dysplastische Kleinhirn-Gangliozytom oder Lhermitte-Duclos-Gangliozytom tritt wieder ausschließlich als Teil eines sehr seltenen, familiär gehäuften Krankheitsbildes auf, gemeinsam mit den weiteren klinischen Merkmalen eines ausgeprägten Makrozephalus und einer Leontiasis Ossea, einer Verdickung der Diploeschicht des Schädelknochens. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch Vorliegen Purkinje-ähnlicher dysplastischer Körnerzellen bei verminderter Anzahl normaler Körnerzellen; wie im Namen bereits anklingt, scheint es sich hier um eine Dysplasie, eine Entwicklungsstörung des Kleinhirns zu handeln. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1".

Auch das desmoplastische Kleinhirn-Gangliozytom hat eine ausgezeichnete Prognose. Es besteht aus oberflächlich in den Hemisphären liegenden neuroepithelialen Zellen teilweise astrozytärer, teilweise neuronaler Differenzierung, eingebettet in ein dichtes bindegewebiges Stroma. Das Charakteristische dieses Tumors im Unterschied zur nachfolgenden Entität ist die Einbettung in dichtes bindegewebiges Stroma sowie der Altersgipfel bei Kindern unter 2 Jahren. Immunologisch erkennt man stellenweise neuronal differenzierte Zellen

(positiv für Synaptophysin und Neurofilament), astrozytär differenzierte Zellen (positiv für GFAP) sowie primitive neuroektodermale Zellen. Eine solche zelluläre Zusammensetzung rechtfertigt eigentlich nicht die Bezeichnung Gangliozytom. Entsprechendes Grading der WHO: "Grad 1".

Der in der Hirnrinde lokalisierte dysembryoplastische neuroepitheliale Tumor betrifft Kinder und Jugendliche mit langjähriger klinischer Anamnese fokaler Anfälle. Das feingewebliche Schnittbild zeigt oligodendrozytäre - gelegentlich auch astrozytäre - und neuronale Tumorzellen. Wegen kurativer Resektionsmöglichkeit WHO-Grading: "Grad 1".

Das Gangliogliom kommt bei Kindern und Jugendlichen überall im ZNS vor; prognostisch entscheidend ist stets die gliale neoplastische Komponente des Tumors. Feingeweblich sieht man meist Astrozytomzellen - seltener Oligodendrogliomzellen - und neuronale Tumorzellen. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1-2".

Die anaplastische Variante des Ganglioglioms dagegen zeigt ausgeprägte Kernatypien, erhöhte mitotische Aktivität, vaskuläre Proliferationen und Nekrosen; entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3".

Das zentrale Neurozytom ist ein bei Jugendlichen vorkommender neuronaler Rundzelltumor mit ausgezeichneter klinischer Prognose, der von neuronalen Seitenventrikelstrukturen ausgeht (Foramina Monroi, Septum Pellucidum). Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1".

Das Paragangliom des Filum terminale betrifft Erwachsene und hat ebenfalls eine ausgezeichnete klinische Prognose. Außer vom Filum terminale der Cauda Equina kann es auch von lumbosakralen Nervenwurzeln ausgehen. Immunologisch ist es typischerweise positiv für Chromogranin, Somatostatin und Synaptophysin. Beim Vorliegen von in das feingewebliche Zellbild des Paraganglioms eingestreuten Ganglien spricht man von einem gangliozytischen Paragangliom. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 1".

Mit dem Esthesioneuroblastom kommen wir abschließend zu einem von Vorläuferzellen des Riechepithels ausgehenden unreifen neuronalen Tumor, der ein ausgeprägtes anaplastischen Wachstumsverhalten zeigt und den man dem Neuroblastom in der Gruppe der embryonalen Tumoren hätte zur Seite stellen können. Dieser Tumor betrifft junge Erwachsene und hat die gleiche ungünstige Prognose wie ein Neuroblastom. Immunologisch zeigt er sich positiv für Neurofilament und Synaptophysin. Bei der Sonderform des Esthesioneuroepithelioms, der eine neuronale und glanduläre Differenzierung aufweist, sind zusätzlich epitheliale Marker positiv. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 3".

3.7.8 Pinealistentumoren

In dieser Gruppe finden wir sowohl ein Gangliozytom / Gangliogliom als auch einen primitiven neuroektodermalen Tumor aufgrund derselben Lokalisation zusammengestellt.

Das Pineozytom weist stets eine neuronale Differenzierung auf, deutlich in der für Synaptophysin positiven Immunreaktion, die bis zur Entwicklung reifer Ganglienzellen innerhalb des Tumors gehen kann. Häufig findet man innerhalb des Tumors auch eine retinale Differenzierung, erkennbar an der positiven Reaktion für retinales S-Antigen, gelegentlich sieht man eine astrozytäre Differenzierung. Das Pineozytom betrifft junge Erwachsene, entsprechendes WHO-Grading: "Grad 2".

Beim Pineoblastom handelt es sich um einen primitiven neuroektodermalen Tumor, der seinen Ausgang von Vorläuferzellen des Pinealis-Organs nimmt. Das Zellbild zeigt Zelldichte und erhöhte mitotische Aktivität und ist dem des Kleinhirn-Medulloblastoms identisch. Auch das Pineoblastom betrifft Kinder und Jugendliche, der klinische Verlauf, gekennzeichnet durch eine Metastasierung über die Liquorräume, zeigt eine infauste Prognose. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 4".

Als weitere Tumorentität wird der Misch tumor zwischen Pineozytom und Pineoblastom genannt, der als Zwischenstufe zu verstehen ist.

3.7.9 Embryonale Tumoren

In dieser Gruppe sind nun alle primitiven neuroektodermalen Tumoren eingeordnet, insofern sie nicht in einer anderen Gruppe vorweggenommen wurden.

Der Begriff des primitiven neuroektodermalen Tumors ist eine Wortschöpfung der 90er Jahre, über deren genaue Verwendung es noch keine allgemeinen Absprachen gibt. In der weitesten Bedeutung kann man unter diesen Begriff alle in der Kindheit auftretenden undifferenzierten Rundzelltumoren neuroektodermalen Ursprungs fassen, die im histologischen Schnittbild dem Vorbild des Kleinhirn-Medulloblastoms nahe kommen. Für einige Autoren gewinnt anhand dieser Tumoren sogar die einst abgetane Keimversprengungstheorie Cohnheims wieder an Aktualität. Mit diesem erweiterten Verständnis des Begriffes könnte man endlich den Schritt über die virtuellen Grenzen des zentralen Nervensystems herauswagen und an erster Stelle als "PNET", so die internationale Abkürzung, das Nebennieren-Neuroblastom oder das Neuroblastom an anderer Stelle anführen.

Die Mitglieder des Klassifikationskomitees haben sich mehrheitlich auf einen restriktiven Gebrauch dieses neuen Terminus geeinigt. So bedient sich die WHO-Klassifikation des

Begriffes "primitiver neuroektodermaler Tumor" neben dem Kleinhirn-Medulloblastom ausschließlich für die Tumoren, die ein dem Kleinhirn-Medulloblastom identisches histologisches Schnittbild aufweisen und sich innerhalb des ZNS befinden. Weitere Tumorentitäten, in denen nach einer freizügigeren Begriffsbemessung gleichwohl "primitive neuroektodermale Tumoren" zu sehen wären, laufen weiterhin unter der Bezeichnung embryonale Tumoren – gleichbedeutend damit, dass die Zellen eines solchen Tumors in ihrem niedrigen Differenzierungsgrad und ihren pluripotenten Differenzierungsmöglichkeiten Ähnlichkeit mit Embryonalzellen aufweisen.

Das Medulloepitheliom, 1958 von Zülch für obsolet erklärt und als eine Spielart des anaplastischen Ependymoms gedeutet, wurde bereits in der ersten WHO-Klassifikation doch wieder in "alten Ehren eingesetzt" (ZÜLCH 79). Bei dem Medulloepitheliom handelt es sich um einen sehr seltenen Tumor, der Kinder betrifft und eine infauste Prognose hat. Das Zellbild zeigt hohe mitotische Aktivität, Nekrosen, infiltratives Wachstum und Liquormetastasierung. Das Medulloepitheliom neigt zur Ausbildung neuronaler, glialer und mesenchymaler Differenzierungen. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 4".

Das zentrale Neuroblastom, bestehend aus neuroblastischen Zellen oder Zellen geringer neuronaler Differenzierung, kann überall im ZNS auftreten, man findet es bevorzugt im Bereich der Hemisphären. Es betrifft ebenfalls Kinder, die klinische Prognose ist infaust. Immunologisch zeigt es sich positiv für Neurofilament und Synaptophysin. Das Ganglioneuroblastom, eine Sonderform mit gleicher Prognose, ist im Zellbild durch herdförmig ausgeprägte neuronale Differenzierung zu Ganglienzellen charakterisiert. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 4".

Das Ependymoblastom, ein ebenfalls infauster Tumor bei Kindern, zeigt im histologischen Schnittbild bei ausgeprägter ependymaler Differenzierung Zelldichte, deutliche mitotische Aktivität, gelegentlich Nekrosen und Metastasierung über die Liquorräume. Entsprechendes WHO-Grading: "Grad 4".

Der sogenannte primitive neuroektodermale Tumor gemäß der WHO 93 ist definiert als maligner kleinzelliger (!) Tumor, der überall im ZNS vorkommen kann, sich bevorzugt im Kleinhirn findet. Er weist vielfältige Differenzierungsmöglichkeiten auf: neuronal, astrozytär, ependymal, muskulär und melanotisch. Als Varietät eines solchen PNETs wird im Folgenden das Medulloblastom beschrieben.

Das Medulloblastom ist typischerweise im Kleinhirn lokalisiert. Infiltratives Wachstum, Einwachsen in die Meningen und Metastasierung über die Liquorräume machen seinen sprichwörtlichen malignen Verlauf und seine infauste Prognose aus. Das Zellbild ist cha-

rakteristisch, es zeigt mitotische Aktivität und gelegentlich Nekrosen, immunologisch ist es positiv für Neurofilament und Synaptophysin. Gelegentlich geht die neuronale Differenzierung bis zur Ausbildung von Ganglienzellen. Auch eine herdförmige astrozytäre Differenzierung, immunologisch erkennbar durch eine positive Reaktion für GFAP, ist möglich, eine ependymale Differenzierung die Ausnahme.

Es gibt morphologische Sonderformen, die auch keine bessere Prognose haben. Es ist dies das desmoplastische Medulloblastom – hier liegen vereinzelte Medulloblastom-"Inseln" zwischen dichtem Retikulinfasernetzwerk sowie das ausgesprochen seltene Medulomyoblastom mit herdförmiger muskulärer Differenzierung – die immunologischen Marker zeigen sich hier herdförmig positiv für Desmin, Myoglobin und muskelspezifisches Aktin; und zuletzt das melanotische Medulloblastom, das herdförmig epitheliale melaninhaltige Zellen aufweist. Entwicklungsgeschichtlich spricht diese letzte Sonderform für die Hypothese, dass die ubiquitär vorkommenden melaninhaltigen Pigmentzellen, die besonders in der Haut ins Auge fallen, erst sekundär in die verschiedenen Gewebe einwandern und sich ursprünglich – wie die Zellen des Nervensystems – ebenfalls von der embryonalen Neuralleiste ableiten.

Entsprechend ihrem klinischen Verlauf tragen alle Formen das WHO-Grading: "Grad 4".

3.7 Aktuelle 3. Auflage der Klassifikation der Hirntumoren der Weltgesundheitsorganisation (KLEIHUES 2002)

Die dritte Auflage ergänzt einige Tumorentitäten, wie beispielsweise Plexusgliom, atypisches rhabdoides Hirnteratom, Kleinhirn-Liponeurozytom und Perineuriom. Die Gruppe der Tumoren der Meningen führt neben den Meningeomen nun auch das Hämangioperizytom und alle melanozytischen Läsionen auf. Die Einteilung der Dignitätsgrade bei den Meningeomen wurde überarbeitet (z. B. papilläres Meningeom: zuvor Grad 2, aktuell Grad 3).

Unter dem Überbegriff "neuroepitheliale Tumoren" werden dieselben Tumoren aufgeführt wie zuvor. Neben den Gruppen der Gliome und der Nervenzelltumoren werden die neuronalen und neuronal-glialen Mischtumoren jetzt als eigenständige dritte Gruppe von neuroepithelialen Tumoren geführt. Die Gruppe der Nervenzelltumoren trägt nun die Bezeichnung nicht-gliale Tumoren. Aus der Gruppe der Gliome wurden die Plexustumoren herausgenommen und in die Gruppe nicht-gliale Tumoren überführt. Innerhalb der Gruppe der Gliome wurden die zuvor provisorische Untergruppe neuroepitheliale Tumoren unklarer Herkunft bestätigt; nähere Einzelheiten dazu siehe Anmerkungen in Tab. 5.

3.9 Ergänzung:

Klinische Klassifikation der Nervenzelltumoren des peripheren Nervensystems

3.9.1 periphere Neuroblastome

Das Neuroblastom stellt den häufigsten Tumor des Kleinkindesalters dar. Unter den Tumoren des gesamten Kindesalters stellen Neuroblastome – nach den Hirntumoren – den zweithäufigsten Tumor dar (siehe Tab. 15).

Neuroblastome können überall im Körper auftreten, wo es Nervenzellen gibt – also grundsätzlich überall. Am häufigsten sind Neuroblastome im Bereich der Nebenniere lokalisiert. Je nach Alter der Kinder beim Auftreten des Tumors innerhalb des ersten Lebensjahres beträgt der Anteil der in der Nebenniere lokalisierten Neuroblastome 37 % bzw. bei späterem Auftreten 40 % (COTTERILL 2000).

Je nach Differenzierungsgrad der Tumorzellen lassen sich im Bereich der Nebenniere verschiedene Unterarten abgrenzen, die sich im klinischen Verlauf nicht wesentlich voneinander unterscheiden. **Sympathikoblastome** oder **Neuroblastome** im engeren Sinne produzieren hormonartige Substanzen (Katecholamine), die keine Kreislaufwirkung entfalten. Sie lassen sich von den Adrenalin oder Noradrenalin produzierenden **Phäochromozytomen** unterscheiden (LAUG 78, LEVY 93) sowie von den **Ganglioneurozytomen**.

Weitere Lokalisationen von Neuroblastomen betreffen Bindegewebe, Unterhautfettgewebe oder Weichteile (21 % bzw. 16 %) sowie Retroperitoneum (13 % bzw. 15 %) oder Mediastinum (13 % bzw. 6 %).

Exkurs:

Der Anteil der sogenannten zentralen Neuroblastome, die im Bereich des Gehirns oder seltener im Bereich des Rückenmarks auftreten, liegt bei 4 % bzw. 9 %. Feingeweblich lassen sich hier äußerst seltene unterschiedliche Tumortypen wie Medulloepitheliome oder Neuroepitheliome abgrenzen (siehe Abschnitt 3.7.9).

3.9.2 andere Tumoren des peripheren Nervensystems

Der Anteil der im Bereich des sympathischen Nervensystem, z. B. am Sympathikus-Grenzstrang oder seiner Ganglien auftretenden Neuroblastome, die je nach Nomenklatur auch als (maligne) **Paragangliome** bezeichnet werden, liegt ebenfalls bei 4 % bzw. 5 %.

Der restliche Anteil entfällt auf Neuroblastome und Schwannome anderer Lokalisation.

4. Epidemiologie

4.0 Entwicklung eines eigenen modifizierten Klassifikationsschemas – orientiert an den internationalen Klassifikationen der WHO 93 und 2000

Die Klassifikation der WHO wurde an zahlreichen Stellen modifiziert, um ein eigenes Schema zu entwickeln, das einer Auswertung der Daten aus den vorliegenden Studien zur Epidemiologie besser gerecht wird (**Tab. 4**):

a) ergänzte Untergruppen innerhalb einer Tumorentität:

Der Anteil der nicht näher klassifizierten Tumoren schwankt in der Gruppe der Astrozytome je nach Studienart im Mittel zwischen 30 % bei den Studien, die sich auf Tumoren des ZNS beschränken, bis hin zu 75 % bei den Studien, die Tumoren des gesamten Nervensystems umfassen.

In der Gruppe der Ependymome liegt der Anteil unklassifizierter Tumoren bei den Studien über ZNS-Tumoren bereits im Mittel bei 76,9 % und erreicht 98,8 % in den umfassenden Studien.

Bei den Pinealstumoren zeichnet sich ein umgekehrter Trend ab: Hier liegt der Mittelwert für unklassifizierte Tumoren bei 99,1 % für die ZNS-Studien und sinkt auf 58,6 % bei denjenigen Studien, die sich mit Tumoren des gesamten Nervensystems befassen.

Vor dem Hintergrund dieser Studienlage war es erforderlich, jeweils bei den Astrozytomen, den Ependymomen und den Pinealstumoren ein weiteres Feld für unklassifizierte Tumoren in das Klassifikationsschema zur Auswertung der Studien einzuführen.

b) zu einer Gruppe zusammengefasste Untergruppen innerhalb einer Tumorentität:

In der überwiegenden Zahl der vorliegenden Studien wird nicht – wie es die WHO-Klassifikation vorsehen würde – zwischen oligodendroglialen Tumoren nach verschiedenen Dignitätsgraden unterschieden. Die Felder der beiden Untergruppen "Oligodendrogliom (Grad 2)" und "anaplastisches Oligodendrogliom / Oligodendroblastom (Grad 3)" würden nahezu unbesetzt bleiben zugunsten eines dann neu einzuführenden Feldes "unklassifizierte Oligodendroglione".

In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine getrennte Auflistung der oligodendroglialen Tumoren daher verzichtet und beide Untergruppen der WHO-Klassifikation in einem gemeinsamen Feld erfasst.

c) Abweichungen von der WHO-Klassifikation:

Das Ependymoblastom zählt die WHO-Klassifikation zur Gruppe der embryonalen Nervenzelltumoren. Diese Zuordnung wird von der Mehrzahl der vorliegenden Studien nicht nachvollzogen. In der vorliegenden Arbeit findet sich das Ependymoblastom daher ebenfalls in der Gruppe der Ependymome.

d) ergänzte Tumorentität: "primäres Sarkom"

In der überwiegenden Zahl der vorliegenden Studien findet sich eine Tumorentität namens "primäres Sarkom", die sich in dieser Weise nicht in der WHO-Klassifikation wieder findet. Die Studien legen eine Einordnung in die Gruppe der meningotheelialen Tumoren nahe. In mehreren Arbeiten werden innerhalb derselben Studie sowohl primäre Sarkome als auch – davon abweichend – Meningosarkome unterschieden. Ein Subsummieren der primären Sarkome unter die Gruppe der Meningosarkome erscheint vor diesem Hintergrund nicht zulässig.

Der Anteil der primären Sarkome erreicht im Mittel einen Anteil von über 25 % der meningotheelialen Tumoren, worin ein Hinweis gesehen wird, dass diese Tumorentität im Klassifikationsschema für die Auswertung der Studien zu ergänzen ist.

In die ergänzte Untergruppe fanden ausschließlich als explizit primäres Sarkom benannte Tumoren Eingang. Daten zu Rhabdomyosarkomen, Hämangioperizytomen und anderen Sarkomen wurden der Untergruppe "sonstige Tumoren" zugeführt.

Neurogene Sarkome, anaplastische Neurofibrome, Neurofibrosarkome wurden der Untergruppe "NF Grad III" der Gruppe Nr. 9 "Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerve" zugeordnet.

e) Erweiterung um weitere Nervensystemtumoren

Die Hälfte der Daten zu Tumoren des ZNS stammt aus Studien, die neben Hirn- und Rückenmarkstumoren Daten zu weiteren neuronalen Tumoren aufführen, dem Retinoblastom und den Tumoren des peripheren Nervensystems. Das vorliegende Klassifikationsschema wurde entsprechend ergänzt.

f) Zusammenstellung der Tumoren nach Oberbegriffen, die sich am Ursprungsgewebe orientieren:

Die Tumoren des zentralen Nervensystems werden in der weiteren Diskussion der Befunde jeweils drei Oberbegriffen – entsprechend ihrem Ausgangsgewebe – zugeordnet. Die Oberbegriffe sind durch Großbuchstaben gekennzeichnet:

Gruppe A umfasst die glialen Tumoren oder auch sogenannte Gliome, die von den Hüllzellen des zentralen Nervensystems ausgehen. Histologisch handelt es sich dabei um astrozytäre, oligodendrogliale und ependymale Tumoren. Weiterhin finden sich in dieser Gruppe – der WHO-Klassifikation folgend – auch diejenigen Tumoren, die vom Plexus Choroideus ausgehen, obwohl nicht zweifelsfrei belegt ist, ob dieses Gewebe zur Glia zu rechnen und tatsächlich neuroektodermalen Ursprungs ist. Den Abschluss bildet die unspezifische Untergruppe "andere Gliome", in der insbesondere die unklassifizierten Gliome aufgefangen werden. Die übrigen Vertreter dieser Untergruppe – entsprechend der WHO-Klassifikation – stellen neben Mischgliomen das Astroblastom und das Spongioblastoma Polare dar, zwei Tumortypen, die in den Daten aus den Studien zur Epidemiologie fast nicht vertreten sind und nur in einzelnen älteren Arbeiten eine Nennung erfahren.

In der **Gruppe B** sind diejenigen Tumoren des ZNS zusammengestellt, die neuroglialen Ursprungs – also Mischtumoren aus glialen und neuronalen Anteilen darstellen – oder neuronalen Ursprungs sind. Neben den Mischtumoren finden sich in dieser Gruppe die Pinealistumoren sowie alle embryonalen Nervenzelltumoren, also Medulloblastom und verwandte Tumortypen mit unreifem Zelltyp.

Nach der WHO-Klassifikation fiel in diese letzte Untergruppe ebenfalls das Ependymoblastom. Da dieser Einteilung keine der vorliegenden Studien zur Epidemiologie folgt, sondern die Bezeichnungen anaplastisches Ependymom (gemäß WHO Grad 3) und Ependymoblastom (gemäß WHO Grad 4) weitestgehend synonym verwandt werden, verbleibt das Ependymoblastom in der Gruppe der Ependymome und bildet gemeinsam mit dem anaplastischen Ependymom eine Untergruppe niedriger Dignität ("hoher Malignität").

In der **Gruppe C** "weitere Nervensystemtumoren" finden sich im Bereich der ZNS die übrigen intrakraniellen Tumoren, die von Geweben des Nervensystems ausgehen. Dies sind die Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven, also Tumoren der Schwann-Zellen verschiedener Dignität, weiter die Meningeome und als Tumoren der Sellaregion Kraniopharyngeom und Hypophysenadenom. Beim Kraniopharyngeom handelt es sich um einen Tumor, der von der embryonalen Anlage der Hirnanhangsdrüse ausgehen soll. Die übrigen Tumoren und Zysten sind der Gruppe "sonstige Tumoren" zugeordnet, da sie eine heterogene Gruppe aus Entwicklungsstörungen und anderen gutartigen Prozessen bilden und keine vom Nervensystem ausgehende Tumoren im engeren Sinne darstellen. In den Studien, die Tumoren des gesamten Nervensystems umfassen, lassen sich Schwannome und Neurofibrome nicht mehr eindeutig als intrakraniell lokalisiert sichern. Für diese Stu-

dien ist anzunehmen, dass sich in dieser Untergruppe sowohl Tumoren mit intrakranieller Lokalisation oder Lokalisation an einem Spinalnerv als auch peripher gelegene Schwannome und Neurofibrome finden. Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass Studien, die Tumoren des gesamten Nervensystems einschließen, diese Tumoren im Vergleich zu den Studien über ZNS-Tumoren in einer 6x höheren Frequenz aufweisen.

Die **Tumoren des ZNS** erfahren eine gesonderte Darstellung ihrer anteiligen Häufigkeit – ohne Berücksichtigung der Retinoblastome:

Der Gruppe der Nervenzelltumoren würde auch das **Retinoblastom** angehören. Wie im Kapitel Klassifikation bereits näher ausgeführt, stellen die Stäbchen und Zäpfchen der Netzhaut neuronales Gewebe dar und sind mit dem Gehirn – anders als die Bezeichnung Sehnerv als sogen. Hirnnerv zunächst suggerieren würde – über eine zentrale Bahn, bestehend aus Axonen und Astroglia, verbunden.

Die Netzhaut des Auges und der Sehnerv stellen funktional einen Teil des Gehirns und eine zentrale Hirnbahn dar. Das ist aus ihrem strukturellen Aufbau erkennbar, daher können hier typische Nervensystemtumoren entstehen.

1. embryonaler Nervenzelltumor der Netzhaut: Retinoblastom
2. Astrozytom der Netzhaut: Retinales Gliom

Dieser Tumor tritt gehäuft bei Patienten mit Tuberöser Sklerose auf*.

3. Astrozytom des Sehnerven: Opticusgliom

Dieser Tumor tritt gehäuft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und Typ 2 auf*

4. Meningeom des Sehnerven: Opticusmeningeom

Dieser Tumor tritt gehäuft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 auf.*

*) *siehe unten: Abschnitt 5.1 Gliome*

Von den aufgeführten Tumoren ist lediglich das Retinoblastom, das eine Zuordnung zu den Nervenzelltumoren rechtfertigen würde, in der WHO-Klassifikation nicht dem Kapitel Hirntumoren, sondern dem Kapitel des Organsystems "Auge" zugeordnet.

Im vorliegenden modifizierten Klassifikationsschema werden **Retinoblastome** sowie **Tumoren des peripheren Nervensystems** jeweils als eigene Gruppen "E" und "F" aufgelistet. Die Häufigkeit sowohl der Retinoblastome als auch der peripheren Neuroblastome wird im Vergleich zu den Tumoren des gesamten Nervensystems dargestellt.

Tab. 5: Tumoren nach Dignitätsgraden
eigene Zusammenstellung, orientiert an der Einteilung der WHO 93 und 2000

A. Gliazelltumoren (Gliome):		
1. Astrozytome		
01	Astrozytom Grad 1	pilozytisches Astrozytom; subependymales Riesenzell-Astrozytom
02	Astrozytom Grad 2	differenziertes oder WHO neu: diffuses Astrozytom (fibrilläres, protoplasmatisches, gemistozytisches A.); pleomorphes Xanthoastrozytom
03	Astrozytom Grad 3	anaplastisches Astrozytom
04	Astrozytom Grad 4	Glioblastom, Riesenzellglioblastom, Gliosarkom
05	(ergänzt)	Zusatz: unklassifizierte Astrozytome
2. Oligodendrogliome		
06 a	Oligodendrogliom Grad 2	Oligodendrogliom
06 b	Oligodendrogliom Grad 3	anaplastisches Oligodendrogliom (oder Oligodendroblastom)
3. Ependymome		
07	Ependymom Grad 1	myxopapilläres Ependymom; Suependymom
08	Ependymom Grad 2	Ependymom (zelluläres, papilläres, Klarzell-, tanyzytisches E.)
09 a	Ependymom Grad 3	anaplastisches Ependymom
09 b	Ependymom Grad 4	Ependymoblastom (abweichend von WHO; dort in der Gruppe "embryonale Nervenzelltumoren")
10	(ergänzt)	Zusatz: unklassifizierte Ependymome
4. Plexus-Choroideus-Tumoren* *) WHO: in neuer Gruppe "nicht-gliale Tumoren"		
11	Plexus-Choroideus-Tumor Grad 1	Plexus-Choroideus-Papillom
12	Plexus-Choroideus-Tumor Grad 3	Plexus-Choroideus-Karzinom
5. andere Gliome WHO neu: "Mischgliome" bzw. "Neuroepitheliale Tumoren unklarer Herkunft"		
13 a	Oligoastrozytom; Plexusgliom, Astroblastom, Polares Spongioblastom, Gliomatosis Cerebri	
13 b	(ergänzt)	Zusatz: unklassifizierte Gliome
B. Nervenzelltumoren:		
6. Neuronale und neuronal-gliale Mischtumoren** **) WHO: übergeordnete Gruppe		
14 a	Mischtumoren Grad 1	Gangliozytom, dysplastisches Kleinhirngangliozytom (Lhermitte-Duclos-Gangliozytom), desmoplastisches Astrozytom oder Gangliogliom des Kleinkindesalters, dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor, zentrales Neurozytom, Paragangliom des Filum Terminale
14 b	Mischtumoren Grad 2	Gangliogliom
14 c	Mischtumoren Grad 3	anaplastisches Gangliogliom; Esthesioneuroblastom des Riechepithels
7. Pinealistumoren* *) WHO: in neuer Gruppe "nicht-gliale Tumoren"		
15	Pinealistumor Grad 2	Pineozytom
16	Pinealistumor Grad 4	Pineoblastom, Mischpinealome oder Übergangspinealome
17	(ergänzt)	Zusatz: unklassifizierte Pinealistumoren
8. Embryonale Nervenzelltumoren* *) WHO: in neuer Gruppe "nicht-gliale Tumoren"		
18	alle Grad 4	PNET, Medulloblastom, Mischformen gegenüber WHO ergänzt: Medulloepitheliom, zentrales Neuroblastom, Ganglioneuroblastom

C. weitere Nervensystemtumoren		
9. Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven		
19	Neurilemmom / Neurofibrom Grad 1	Schwannom (oder Neurilemmom oder Neurinom), Neurofibrom
20	Neurofibrom Grad 3	neurogenes Sarkom, anaplastisches Neurofibrom
10. Tumoren der Meningen* *) <i>WHO: plus Ergänzungen, siehe unter D. Sonstige</i>		
21 a	Meningeom Grad 1	Meningeom
21 b	Meningeom Grad 2	atypisches Meningeom, Klarzell-Meningeom, Chordoid-Meningeom
22	Meningeom Grad 3	anaplastisches (malignes) Meningeom / --sarkom, rhabdoides Meningeom, papilläres Meningeom
23	(ergänzt)	<u>Zusatz:</u> primäre Sarkome
11. Sellatumoren		
24	Kraniopharyngeom Grad 1	
25	Hypophysenadenom, Hypophysenkarzinom	
D. Sonstige		
	weitere Tumoren der Meningen	Hämangioperizytom; diffuse Melanose, Melanozytom, malignes Melanom, meningeale Melanomatose
	Keimzelltumoren	Germinom, Embryonalzellkarzinom, Dottersacktumor (Endodermalsinustumor), Chorionkarzinom, Teratom, Keimzelmischtumoren
	Hämangioblastom, Lymphome, Metastasen, Infiltrationen regionaler Tumoren, osteokartilaginöser Tumor, Lipom, fibröses Histiocytom, Chondrosarkom, malignes fibröses Histiocytom, Rhabdomyosarkom, granulozytäres Sarkom, Zysten, nicht näher klassifizierte Tumoren	
E. Retinoblastom		
26	Rbl Grad 3	Retinoblastom
F. Tumoren des peripheren Nervensystems		
27	Neuroblastome mit Lokalisation in der Nebenniere: <i>Neuroblastom, Sympathikoblastom der Nebenniere, Phäochromozytom, Gangliozytom</i>	
28	andere Tumoren des peripheren Nervensystems: <i>Nervensystemtumor des Sympathikusgrenzstrangs oder eines Sympathikusganglions, Nervensystemtumor eine parasymphischen Ganglions (oder Paragangliom); von einem peripheren Nerven ausgehendes Neurinom</i>	

4.1 Beschreibung der ausgewerteten Kollektive

Die im Literaturverzeichnis ausgewiesenen publizierten Übersichten zur Epidemiologie von Nervensystemtumoren im Kindesalter umfassen insgesamt **29 453** erfasste Tumorfälle.

Eine Besonderheit der Arbeiten liegt darin, dass sich nicht alle Autoren auf eine Zusammenstellung von Hirntumoren beschränken. In der Auswertung erfolgen daher gesonderte Darstellungen der relativen Häufigkeit der Tumoren des zentralen Nervensystems und aller Tumoren des Nervensystems.

a) Studien über Tumorfälle in Großbritannien:

Aus Großbritannien liegen vier Übersichten vor. Die Datenerhebung der ältesten bevölkerungsbezogenen Studie beginnt 1928.

Nur eine Studie beschränkt sich auf die Darstellung von Hirntumoren (BODIAN LAWSON 53). Sie beschreibt 129 Fälle in London.

Zwei Publikationen berichten über die Oxford Survey. Die Erste beginnt 1961 und endet 1968, die Folgepublikation beginnt 1971 und endet 1985. Sie beschreiben jeweils 2 768 bzw. 4 408 Fälle. Damit stammen 7 176 Fälle aus Oxford, entsprechend einem Anteil von 23 % aller Arbeiten. (STEWART 73, STILLER BUNCH 90)

Die Fälle der vierten Publikation stammen aus dem Manchester Tumorregister. Es werden 1 143 Fälle des gesamten Nervensystems, getrennt nach Mädchen und Jungen, beschrieben. (BLAIR BIRCH 94)

Die beiden Studien aus Großbritannien zu Tumoren des gesamten Nervensystems umfassen damit bereits einen Anteil von mehr als **21 %** der als Tumoren des Nervensystems beschriebenen Fälle in allen Studien.

Tab. 6a: Britische Studien zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
GB London	1928 - 49	BODIAN LAWSON 53	129 Tumorfälle	n = 129
GB Oxford Survey	1961 - 68	STEWART 73	2 768 Tumorfälle	n = 2 768

Tab. 6b: Britische Studien zu Tumoren des gesamten Nervensystems im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Nervensystem
GB Oxford Survey	1971 - 85	STILLER BUNCH 90	18 517 Tumoren	N = 4 408
GB Manchester TR	1954 - 88	BLAIR BIRCH 94	1 927 Tumoren	N = 1 143

b) Studien über Tumorfälle in Dänemark:

Aus Dänemark liegt eine Übersicht vor. Unter allen Studien zu Tumoren des ZNS bildet nur diese einzige Arbeit auch Retinoblastom-Fälle ab (GJERRIS 76). Diese Arbeit stellt einen einzigen Retinoblastom-Fall dar neben 280 ZNS-Tumoren. Es fällt auf, dass kein Fall eines Tumors des peripheren Nervensystems beschrieben wird. Außerhalb dieser Arbeit werden Retinoblastome ausschließlich in Studien aufgeführt, die sich mit Tumoren des gesamten Nervensystems befassen und neben Daten zum Retinoblastom auch Daten

zu peripheren Neuroblastomen und anderen Tumoren des peripheren Nervensystems vorstellen. Der statistische Erwartungswert – errechnet aus den vorliegenden Studien – läge ausgehend von 280 ZNS-Tumoren bei 248 Tumoren des peripheren Nervensystems (GJERRIS 76: keine) sowie 36 Retinoblastom-Fällen (GJERRIS 76: ein Retinoblastom-Fall).

Tab. 7: Dänische Studie zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Dänemark	1935 - 59	GJERRIS 76	281 Tumoren	n = 280

Tab. 8:

Die Arbeit von Gjerris wird im Folgenden unter den Arbeiten über Hirntumoren statistisch berücksichtigt.

Die beigefügte Simulation belegt nämlich, dass eine Herausnahme der Arbeit von Gjerris aus den Studien, die Tumoren des gesamten Nervensystems umfassen, angesichts der vergleichsweise geringen Fallzahl bei Gjerris von 281 Tumoren die Anteilswerte überwiegend gar nicht oder nur im Promillbereich verändert.

In der linken Spalte "1) mit Gjerris" sind die gemittelten Anteilswerte der einzelnen Tumoren aus den oben sowie im folgenden vorgestellten bevölkerungsbezogenen Tumorregistern und großen Fallserien errechnet, deren Daten sich nicht nur auf Hirntumoren beziehen, sondern auf Tumoren des gesamten Nervensystems. Die errechneten Anteilswerte sind gemäß dem modifizierten Klassifikationsschema aus Tab. 5 zusammengestellt.

Die rechte Spalte der Tabelle "2) ohne Gjerris" zeigt die errechneten Anteilswerte für Tumoren des gesamten Nervensystems ohne Berücksichtigung der Daten aus der Arbeit von Gjerris.

Tab. 8: Nervensystemtumoren im Alter bis 18 Jahre mit / ohne GJERRIS 76

	1) mit Gjerris 76 (1x Rbl., 0x PNS-Tu.)			2) ohne Gjerris 76		
	% ZNS	% NS		% ZNS	% NS	
	n = 11 054	N = 20 593	20 593	n = 10 774	N = 20 312	20 312
A. Gliome: 69,1 %			7 641	69,3 %		7 473
1. Astrozytom	43,0 %	23,1 %	4 757	43,0 %	22,8 %	4 640
(01) A. Grad 1	7,0 % A	7,0 % A	334	7,2 % A	7,2 % A	332
(02) A. Grad 2	10,4 % A	10,4 % A	494	8,2 % A	8,2 % A	382
(03) A. Grad 3	2,2 % A	2,2 % A	104	2,2 % A	2,2 % A	103
(04) A. Grad 4	6,7 % A	6,7 % A	319	6,8 % A	6,8 % A	317
(05) unklassifiz. A.	73,7 % A	73,7 % A	3 506	75,6 % A	75,6 % A	3 506
2. Oligodendrogliom	0,7 %	0,4 %	78	0,7 %	0,4 %	73
(06) O. Grad 2 oder 3	100,0 % O	100,0 % O	78	100 %	100 %	73
3. Ependymom	14,5 %	7,8 %	1 600	14,5 %	7,7 %	1 565
(07) E. Grad 1	0,2 % E	0,2 % E	3	0,20 % E	0,20 % E	3
(08) E. Grad 2	0,1 % E	0,1 % E	1	0,06 % E	0,06 % E	1
(09) E. Grad 3 oder 4	0,9 % E	0,9 % E	15	0,96 % E	0,96 % E	15
(10) unklassifiz. E.	98,8 % E	98,8 % E	1 581	98,78 % E	98,78 % E	1 546
4. Plexustumor	0,2 %	0,1 %	18	0,1 %	0,05 %	11
(11) PC Grad 1	83,3 % C	83,3 % C	15	72,7 % C	72,7 % C	8
(12) PC Grad 3	16,7 % C	16,7 % C	3	27,3 % C	27,3 % C	3
5. andere Gliome	10,7 %	5,7 %	1 188	10,9 %	5,8 %	1 184
(13) unbestimmt	100,0 % a	100,0 % a	1 188	100 %	100 %	1 184
B. Nervenzell-T.: 27,7			3 058	27,8 %		3 001
6. N. neurogl. Misch.	0,1 %	0,05 %	10	0,1 %	0,05 %	10
(14) GZ GG Grad 1-3	100,0 %	100,0 %	10	100 %	100 %	10
7. Pinealistumoren	0,5 %	0,3 %	60	0,5 %	0,3 %	58
(15) Pin. Grad 2	15,0 % P	15,0 % P	9	15,5 % P	15,5 % P	9
(16) Pin. Grad 4	25,0 % P	25,0 % P	15	25,9 % P	25,9 % P	15
(17) unklassifiz. Pin.	60,0 % P	60,0 % P	36	58,6 % P	58,6 % P	34
8. Embryonale Nervenzelltumoren *	27,0 %	14,5 %	2 988	27,2 %	14,4 %	2 933
(18) alle Grad 4	100,0 %	100,0 %	2 988	100 %	100 %	2 933
C. weitere NS-T. 3,2			355	2,9 %		320
9. Hirn-/RM-Nerven	1,1 %	0,6 %	124	1,1 %	0,6 %	122
(19) N, NF Grad 1	16,1 % NF	16,1 % NF	20	14,7 % NF	14,7 % NF	18
(20) NF Grad 3	83,9 % NF	83,9 % NF	104	85,3 % NF	85,3 % NF	104
10. Meningeome	0,9 %	0,5 %	107	0,8 %	0,4 %	91
(21) Men. Grad 1 o. 2	59,0 % M	% M	49	49,5 % M	49,5 % M	45
(22) Men. Grad 3 o. 4	15,2 % M	% M	40	43,9 % M	43,9 % M	40
(23) primäre Sarkome	25,8 % M	% M	18	6,6 % M	6,6 % M	6
11. Sellatumoren	1,1 %	0,6 %	124	1,0 %	0,5 %	107
(24) Kraniopharyng.	98,4 % S	98,4 % S	122	99,1 % S	99,1 % S	106
(25) Hypophysen-Ad.	1,6 % S	1,6 % S	2	0,9 % S	0,9 % S	1
Summe der ZNS-Tumoren	100 %		= 11 054	ZNS 100 %		= 10 794=
D. Sonstige (30,3 % intrakraniell ges.)		(16,3 % aller Tu.)	(3 353)	(30,9 % IC)	(16,4 % aller)	(3 338)
E. Retinoblastom		6,8 %	1 409		6,9 %	1 408
(26) Rbl. Grad III		100,0 %	1 409		100,0 %	1 408
F. periphere NS-T.		23,2 %	4 777		23,5 %	4 777
(27) peripheres Nbl.		94,7 % PNS	4 525		94,7 % PNS	4 525
(28) andere periph.		5,3 % PNS	252		5,3 % PNS	252
Fallzahl ZNS-Tumoren			11 054			10 794
Fallzahl Retinoblastome			1 409			1 408
Fallzahl PNS-Tumoren			4 777			4 777
Fallzahl NS-Tumoren			= 17 240			= 16 979
Fallzahl insgesamt			20 593			20 317

Quelle: eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien

c) Studien über Tumorfälle in Finnland:

Aus Finnland liegt eine Übersicht vor. Die Angaben stammen aus dem Finnland Tumorregister und stellen eine Übersicht über 258 Hirntumoren bei Kindern dar (HEISKANEN 77).

Tab. 9: Finnische Studie zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Finnland Tu. Reg.	1958 - 67	HEISKANEN 77	258 Tumoren	n = 258

d) Studien über Tumorfälle in Schweden:

Aus Schweden liegen zwei Übersichten vor. Die Jüngste beginnt 1958, überblickt Daten aus 14 Jahren und beschreibt 1 251 Fälle von Nervensystemtumoren, getrennt nach Mädchen und Jungen (ERICSSON 78).

Die jüngere Arbeit beschränkt sich auf die Darstellung von Hirntumoren (LANNERING 90). Sie beschreibt 923 Fälle von Hirntumoren bei Kindern in Westschweden über einen Beobachtungszeitraum von 16 Jahren.

Tab. 10a: Schwedische Studie zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Westschweden	1970 - 84	LANNERING 1990	198 Tumoren	n = 198

Tab. 10b:

Schwedische Studie zu Tumoren des gesamten Nervensystems im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Nervensystem
Schweden	1958 - 74	ERICSSON 78	3 209 Tumoren	N = 1 251

e) Studien über Tumorfälle in Island:

Aus Island liegt eine Übersicht vor, die bei Kindern aufgetretene Tumoren nicht getrennt von Tumoren bei Erwachsenen ausweist.

Diese Arbeit erfährt deshalb keine Berücksichtigung (GUDMUNDSSON 70).

Tab. 11: Isländische Studie (Ausschluss)

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	Tumorfälle
(Island)	(1954 – 63)	(GUDMUNDSSON 70)	(n = 186)

f) Studien aus dem deutschsprachigen Raum:

Die Arbeiten aus dem deutschsprachigen Raum beschränken sich auf Hirntumoren.

Die Studie aus Wien beginnt 1939 und überblickt 30 Jahre. Die Arbeit stellt 537 Hirntumoren bei Kindern vor (JELLINGER SEITELBERGER 70). Die Studie aus Berlin umfasst nur 12 Jahre und umfasst eine entsprechend geringere Fallzahl von 197 Hirntumoren bei Kindern (WEICKMANN 69).

Die Arbeiten aus dem deutschsprachigen Raum stellen damit nur einen Anteil von weniger als 4 % an allen Fällen von Hirntumoren bei Kindern dar.

Tab. 12: Studien zu Hirntumoren im Kindesalter aus Österreich und Deutschland

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Wien	1939 - 70	JELLINGER SEITELBERGER 70	537 Tumoren	n = 537
Berlin	1955 - 67	WEICKMANN 69	197 Tumoren	n = 197

g) Studien aus Italien:

Zwei Arbeiten aus Italien liegen vor, wobei sich eine der beiden Studien auf Hirntumoren beschränkt. Sie überblickt mehr als 30 Jahre und beschreibt 200 Fälle von Hirntumoren bei Kindern in Rom (VAGNOZZI 87).

Die jüngere Studie stammt aus dem Turiner Tumorregister. Sie umfasst knapp 20 Jahre und stellt 419 Tumoren des gesamten Nervensystems vor (MOSSO 92).

Tab. 13a: Italienische Studie zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Rom Universität	1952 - 85	GIUFFRE 90	200 Tumoren	n = 200

Tab. 13b:**Italienische Studie zu Tumoren des gesamten Nervensystems im Kindesalter**

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Nervensystem
Turin Tu. Reg.	1967 - 86	MOSSO 92	1 321 Tumoren	N = 419

h) Weitere Studie aus Europa: Tschechoslowakei

Die Arbeit überschaut knapp zehn Jahre und stellt 411 Tumoren des gesamten Nervensystems, getrennt nach Mädchen und Jungen, vor.

Tab. 14:**Tschechische Studie zu Tumoren des gesamten Nervensystems im Kindesalter**

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Nervensystem
Tschechoslowakei	1968 - 77	PLESKO 83	1 488 Tumoren	n = 411

i) Studien aus den Vereinigten Staaten

Die Mehrzahl der Arbeiten aus den Vereinigten Staaten beschränken sich auf Hirntumoren.

Hier finden sich die ersten Arbeiten überhaupt, in denen systematische Übersichten zu den innerhalb eines Zeitraumes aufgetretenen Arten von Tumoren angegeben werden. Die früheste Studie beginnt 1907 (CRAIG 49). Zwei Arbeiten berichten über dasselbe Kollektiv. Die erste Arbeit aus der Duke-Universität beginnt 1939 und überblickt 13 Jahre (ODOM 56). Die Folgearbeit beginnt acht Jahre später und umfasst nochmals 12 Jahre (ABRAMSON 74).

Die vorliegenden zehn Arbeiten zu Hirntumoren aus den Vereinigten Staaten umfassen 3 463 Fälle und stellen damit einen Anteil von über **17 %** an allen Fällen der Übersichten zu Hirntumoren im Kindesalter.

Tab. 15a: US-amerikanische Studien zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
US Mayo Clinics	1907 - 46	CRAIG 49	427 Tumoren	n = 427
US Boston	1913 - 26	CUSHING 27	138 Tumoren	n = 138
US Mount Sinai Hosp	1920 - 40	GLOBUS 43	92 Tumoren	n = 92
US Atlanta- 40	SMITH FINCHER 42	100 Tumoren	n = 100
US Minnesota	1931 - 60	FRENCH 62	264 Tumoren	n = 264
US Connecticut	1935 - 73	FARWELL 77	467 Tumoren	n = 467
US Toronto Tu.Reg.	1949 - 79	YATES 79	689 Tumoren	n = 642
US Chicago	1952 - 84	TOMITA MCLONE 85	608 Tumoren	n = 608
US Michigan Univ.	1958 - 78	ERTEL 80	425 Tumoren	n = 425
US Duke Universität	1939 - 51	ODOM 56	164 Tumoren	n = 164
US Duke Universität	1960 - 71	ABRAMSON 74	136 Tumoren	n = 136

Zu Tumoren des gesamten Nervensystems liegen vier Arbeiten aus den Vereinigten Staaten vor.

Die umfangreichste Studie stellt die nationale Studienoffensive des NIH vor (MILLER 95), welche die Daten einer Vielzahl regionaler Tumorregister zusammenführt und neben Inzidenz und Mortalität auch klinische Verlaufsdaten sowie ethnische Aspekte über alle Altersklassen hinweg untersucht (SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results). Aus der SEER-Studie allein stammen bereits über 65 % aller Fälle zu Tumoren des gesamten Nervensystems unter den Studien aus den Vereinigten Staaten.

Die Daten der Studie aus Philadelphia stammen aus einem Tumorregister, das die Fälle unterschieden nach Mädchen und Jungen ausweist (KRAMER 83).

Insgesamt stammen 4 099 Fälle von Tumoren des gesamten Nervensystems aus Studien aus den Vereinigten Staaten. Diese vier Studien stellen demnach über **13 %** aller beschriebenen Fälle von Tumoren des gesamten Nervensystems.

Sie rangieren damit auf Platz 2 gleich hinter den beiden großen Studien aus Großbritannien, die mehr als 21 % der Fälle von Tumoren des gesamten Nervensystems umfassen.

Tab. 15b:**US-amerikanische Studien zu Tumoren des gesamten Nervensystems im Kindesalter**

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Nervensystem
US Philad. Reg.	1970 - 79	KRAMER 83	1 953 Tumoren	N = 661
US NIH SEER	1973 - 87	MILLER 95	9 308 Tumoren	N = 2 685
US Queensland	1973 - 79	MCWHIRTER BADER 81	467 Tumoren	N = 146

k) Studien aus Australien

Aus Australien liegt eine Arbeit vor, die 142 Hirntumoren umfasst.

Tab. 16: Australische Studie zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Sydney Australien	1953 - 63	SCHREIBER 65	142 Tumoren	n = 142

l) Studien aus Japan

Aus Japan liegen zwei Arbeiten vor, deren Berichtszeiträume sich überschneiden. Da in der jüngeren Arbeit ein Vergleich zu den Daten der anderen Studie vorgenommen wird, ist nicht davon auszugehen, dass die Fälle der einen Studien in der anderen Studie nochmals statistisch verwertet wurden.

Beide Arbeiten beschränken sich auf Hirntumoren und stellen jeweils 332 bzw. 2 361 Fälle vor. Der Anteil der Fälle aus den beiden Arbeiten aus Japan macht über **13 %** aller Fälle von Hirntumoren im Kindesalter aus (Studien zu Hirntumoren aus den USA: 17 %).

Die Arbeit mit der umfangreicheren Fallzahl bezieht ihre Daten aus einem Tumorregister.

Tab. 17: Japanische Studien zu Hirntumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Hirntumoren
Japan Tu. Reg.	1969 - 78	MORI / KURITSUKA 86	2 361 Tumoren	n = 2 361
Tokio-79	RAIMONDI / TOMITA 79	332 Tumoren	n = 332

zu Tab. 18: Hirntumoren bei Kindern

Die prozentualen Anteile der einzelnen Hirntumoren in den ausgewerteten Studien werden in Tabelle 5 in Spalte 1 dargestellt. Die Daten zu Hirntumoren aus Studien, die sich auf Hirntumoren beschränken (Spalte 2), werden den Daten zu Hirntumoren aus den Arbeiten gegenübergestellt, die sich mit Tumoren des gesamten Nervensystems befassen (Spalte 3). Die Daten stammen im Einzelnen aus folgenden Studien:

Legende zu Spalte 2)

Zusammenstellung der Studien, die sich auf die Darstellung von **Hirntumoren** bei Kindern beschränken, in alphabetischer Reihenfolge der Autoren:

• ABRAMSON 74	US Duke Universität	1960 - 71	n = 136
• BODIAN LAWSON 53	GB London	1928 - 49	n = 129
• CRAIG 49	US Mayo Kliniken	1907 - 46	n = 427
• CUSHING 27	US Boston	1913 - 26	n = 138
• ERTEL 80	US Michigan Universität	1958 - 78	n = 425
• FARWELL 77	US Connecticut	1935 - 73	n = 467
• FRENCH 47	US Minnesota	1931 - 60	n = 264
• GIUFFRÉ 90	Rom Universität	1952 - 85	n = 200
• GLOBUS 43	US Mount Sinai Hospital	1920 - 40	n = 92
• HEISKANEN 77	Finnland Tumorregister	1958 - 67	n = 258
• JELLINGER SEITELBERGER 70	Wien	1939 - 70	n = 537
• LANNERING 90	Westschweden	1970 - 84	n = 923
• MORI KURITSUKA 86	Japan Tumorregister	1969 - 78	n = 2 361
• ODOM 56	US Duke Universität	1939 - 51	n = 164
• RAIMONDI TOMITA 79	Tokio-79	n = 332
• SCHREIBER 65	Sydney Australien	1953 - 63	n = 142
• SMITH FINCHER 42	US Atlanta- 40	n = 100
• STEWART 73	GB Oxford Survey	1961 - 68	n = 2 768
• TOMITA 85	US Chicago	1952 - 84	n = 608
• WEICKMANN 69	Berlin	1955 - 67	n = 197
• YATES 79	US Toronto Tumorregister	1949 - 79	n = 642

Legende zu Spalte 3)

Die Daten zu **Tumoren des gesamten Nervensystems** bei Kindern sind aus folgenden Studien zusammengestellt:

• BLAIR BIRCH 94	GB Manchester Tumor Reg.	1954 - 88	n = 1 143
• ERICSSON 78	Schweden	1958 - 74	n = 1 251
• KRAMER 83	US Philadelphia Register	1970 - 79	n = 661
• MCWHIRTER BADER 81	US Queensland	1973 - 79	n = 146
• MILLER 95	US NIH SEER	1973 - 87	n = 2 685
• MOSSO 92	Turin Tumorregister	1967 - 86	n = 419
• PLESKO 83	Tschechoslowakei	1968 - 77	n = 411
• STILLER BUNCH 90	GB Oxford Survey	1971 - 85	n = 4 408

Tab. 18: Hirntumoren im Alter bis 18 Jahre

	1) über alle Studien		Vgl.	2) nur ZNS-Studien		3) ZNS aus NS-Studien		
	%	19 931		%	9 137	%	10 794	
A. Gliome:	66,9 %	13 330		64,1 %	5 857		69,3 %	7 473
1. Astrozytom	41,8 %	8 326		40,3 %	3 686		42,9 %	4 640
(01) A. Grad 1	8,8 A	736		11,0 %	404		7,2 %	332
(02) A. Grad 2	23,6 % A	1 968		43,0 %	1 586		8,2 %	382
(03) A. Grad 3	4,7 % A	388		7,7 %	285		2,2 %	103
(04) A. Grad 4	7,5 % A	620		8,2 %	303		6,8 %	317
(05) unklassifizierte A.	55,4 % A	4 614		30,1 %	1 108		75,6 %	3 506
2. Oligodendrogliom	0,6 %	130		0,6 %	57		0,6 %	73
(06) O. Grad 2 oder 3	100,0 % O	130		100,0 %	57		100,0 %	73
3. Ependymom	13,0 %	2 581		11,1 %	1 016		14,5 %	1 565
(07) E. Grad 1	0,5 % E	12		1,0 %	9		0,2 %	3
(08) E. Grad 2	5,2 % E	133		13,0 %	132		0,1 %	1
(09) E. Grad 3 oder 4	4,2 % E	108		9,1 %	93		0,9 %	15
(10) unklassifizierte E.	90,1 % E	2 328		76,9 %	782		98,8 %	1 546
4. Plexustumor	0,3 %	62		0,5 %	51		0,2 %	11
(11) PC Grad 1	93,5 % C	58		98,0 %	50		72,7 %	8
(12) PC Grad 3	6,5 % C	4		0,2 %	1		27,3 %	3
5. andere Gliome	11,2 %	2 231		11,4 %	1 047		11,1 %	1 184
(13) unbestimmt	100,0 % a	2 231		100,0 %	1 047		100,0 %	1 184
B. Nervenzell-T.:	25,8 %	5 143		23,5 %	2 142		27,7 %	3 001
6. N. neurogl. Misch.	0,1 %	33		0,3 %	23		0,1 %	10
(14) GZ GG Grad 1 bis 3	100,0 %	33		100,0 %	23		100,0 %	10
7. Pinealistumoren	0,8 %	171		1,2 %	113		0,5 %	58
(15) Pin. Grad 2	5,3 % P	9		0 %	0		15,6 %	9
(16) Pin. Grad 4	9,4 % P	16		0,9 %	1		25,8 %	15
(17) unklassifiz. Pin.	85,3 %	146		99,1 %	112		58,6 %	34
8. Embryonale Nervenzelltumoren *	24,9 %	4 939		22,0 %	2 006		27,1 %	2 933
(18) alle Grad 4	100,0 %	4 939		100,0 %	2 006		100,0 %	2 933
C. weitere NS-T.	7,3 %	1 458		12,4 %	1 138		3,0 %	320
9. Hirn-/RM-Nerven	0,7 %	144		0,2 %	22		1,1 %	122
(19) N, NF Grad 1	27,8 % NF	40		100 %	22		14,8 %	18
(20) NF Grad 3	72,2 % NF	104		0 %	0		85,2 %	104
10. Meningeome	1,8 %	349		2,8 %	258		0,9 %	91
(21) Men. Grad 1 oder 2	59,0 % M	206		62,4 %	161		49,5 %	45
(22) Men. Grad 3 oder 4	15,2 % M	53		5,0 %	13		43,9 %	40
(23) primäre Sarkome	25,8 % M	90		32,6 %	84		6,6 %	6
11. Sellatumoren	4,8 %	965		9,3 %	858		1,0 %	107
(24) Kranio-pharyngeom	93,6 % S	903		92,9 %	797		99,1 %	106
(25) Hypophysen-Ad.	6,4 % S	62		7,1 %	61		0,9 %	1

Fallzahl ZNS-Tumoren	100 %	19 931		100 %	9 137		100 %	10 794
----------------------	--------------	---------------	--	--------------	--------------	--	--------------	---------------

D. Sonstige (20,6 % der Gruppe A-D)		5 132			1 794			3 338
E. Retinoblastom (plus)		1 408						1 408
(26) Rbl. Grad III		1 408						1 408
F. periphere NS-T. (plus)		4 777						4 777
(27) peripheres Nbl.		4 525						4 525
(28) andere periph. NS		252						252

Quelle: eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien

5.2 Tumoren des Nervensystems bei Kindern

hier: Vergleich der Ergebnisse aus den Studien mit Mortalitätsdaten

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumoren des ZNS im Kindesalter liegt bei 60 bis 65 %. Eine nicht unerhebliche Menge epidemiologischer Daten steht mit den Fällen aus dem USA-Sterberegister zur Verfügung (MILLER 69). Diese Studie aus den Vereinigten Staaten umfasst 7 464 Fälle von Tumoren des Nervensystems bei Kindern bei einem Beobachtungszeitraum von nur sieben Jahren. Damit stellt sie fast **25 %** der Fälle von Tumoren des Nervensystems aus allen Studien und umfasst mehr Fälle als die übrigen Studien (Großbritannien: 21 %, USA: 13 %).

Tab. 19:

Studie anhand der Daten des USA-Sterberegisters zu Tumoren im Kindesalter

Kollektiv	Zeitraum	Autoren	erfasste Tumorfälle	Nervensystemtumoren
USA Sterberegister	1960-66	MILLER 69	31 944 Tumoren	N = 7 464

Welche Verzerrung könnte die Einbeziehung der Mortalitätsdaten in die Statistik bringen? Erwartungsgemäß sollten bösartige Tumoren mit einem prognostisch ungünstigen Verlauf in dieser Studie – im Vergleich zu dem gemittelten Ergebnis aus den übrigen Studien zur Epidemiologie – überrepräsentiert sein. Gutartige Tumoren, die in der Regel einer kurativen Behandlung zugänglich sind, sollten in den Daten aus dem Sterberegister unterrepräsentiert sein. Bei Tumoren mit infauster Prognose sollten die Daten aus dem Sterberegister mit den gemittelten Werten aus den übrigen Studien praktisch übereinstimmen.

Zum einen ließe sich in diesem Falle hinterfragen, in wie fern die Daten aus den vorliegenden – nicht als Sterberegister gekennzeichneten – Studien doch überwiegend auf im Rahmen einer Obduktion gewonnenes Untersuchungsmaterial verstorbener Kinder zurückgehen. Zum anderen wäre der Frage nachzugehen, ob der klinische Verlauf der Erkrankung möglicherweise doch so ungünstig ist, dass das pathologische Material zwar intraoperativ entnommen worden sein mag, die Kinder nur wenig zeitlich versetzt an den Folgen der Erkrankung dennoch verstorben sein können.

zu Tab. 20: Nervensystemtumoren bei Kindern

Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der relativen Häufigkeiten der Nervensystemtumoren aus dem Sterberegister (MILLER 69) im Vergleich zu den Ergebnissen aus den übrigen Studien zu Nervensystemtumoren bei Kindern. Die Vergleichsstudien sind dieselben Arbeiten, die in Tabelle 5 den Daten aus Spalte 3 zugrunde liegen.

Tab. 20: Nervensystemtumoren im Alter bis 18 Jahre

	(1) über alle Studien		(2) ohne Miller 69		(3) Miller US Mortality Reg.	
	%	19 931	%	16 135	%	n = 3 796
A. Gliome:	66,9 %	13 330	67,2 %	10 836	65,7 %	2 494
1. Astrozytom	n 41,8 %	8 326	44,8 %	7 231	28,9 %	1 095
(01) A. Grad 1	8,8 A	736	10,2 %	736	%	-
(02) A. Grad 2	23,6 % A	1 968	27,2 %	1 968	%	-
(03) A. Grad 3	4,7 % A	388	5,4 %	388	%	-
(04) A. Grad 4	7,5 % A	620	5,4 %	391	%	229
(05) unklassifizierte A.	55,4 % A	4 614	51,8 %	3 748	79,1 %	866
2. Oligodendrogliom	n 0,6 %	130	0,6 %	104	0,7 %	26
(06) O. Grad 2 oder 3	100,0 % O	130	100,0 %	104	100,0 %	26
3. Ependymom	n 13,0 %	2 581	12,5 %	2 010	15,0 %	571
(07) E. Grad 1	0,5 % E	12	0,6 %	12	%	-
(08) E. Grad 2	5,2 % E	133	6,6 %	133	%	-
(09) E. Grad 3 oder 4	4,2 % E	108	5,4 %	108	%	-
(10) unklassifizierte E.	90,1 % E	2 328	87,4 %	1 757	%	571
4. Plexustumor	n 0,3 %	62	0,4 %	62	0 %	0
(11) PC Grad 1	93,5 % C	58	93,6 %	58	%	-
(12) PC Grad 3	6,5 % C	4	6,4 %	4	%	-
5. andere Gliome	n 11,2 %	2 231	8,9 %	1 429	21,1 %	802
(13) unbestimmt	100,0 % a	2 231	100,0 %	1 429	100,0 %	802
B. Nervenzell-T.:	25,8 %	5 143	24,6 %	3 963	31,1 %	1 180
6. N. neurogl. Misch.	n 0,1 %	33	0,2 %	33	0 %	0
(14) GZ GG Grad 1-3	100,0 %	33	100,0 %	33	100,0 %	-
7. Pinealistumoren	n 0,8 %	171	0,9 %	140	0,8 %	31
(15) Pin. Grad 2	5,3 % P	9	6,3 %	9	%	-
(16) Pin. Grad 4	9,4 % P	16	11,4 %	16	%	-
(17) unklassifiz. Pin.	85,3 %	146	82,1 %	115	%	31
8. Embryonale Nervenzell-Tu. *	n 24,9 %	4 939	23,5 %	3 790	30,3 %	1 149
(18) alle Grad 4	100,0 %	4 939	100,0 %	3 790	100,0 %	1 149
C. weitere NS-Tu.	7,3 %	1 458	8,2 %	1 336	3,2 %	122
9. Hirn-/RM-Nerven	n 0,7 %	144	0,4 %	71	1,9 %	73
(19) N, NF Grad 1	27,8 % NF	40	36,6 %	26	19,2 %	14
(20) NF Grad 3	72,2 % NF	104	63,4 %	45	80,8 %	59
10. Meningeome	n 1,8 %	349	1,9 %	321	0,7 %	28
(21) Men. Grad 1 o. 2	59,0 % M	206	64,2 %	206	%	-
(22) Men. Grad 3 o. 4	15,2 % M	53	7,8 %	25	%	28
(23) primäre Sarkome	25,8 % M	90	28,0 %	90	%	-
11. Sellatumoren	n 4,8 %	965	5,9 %	944	0,6 %	21
(24) Kranio-pharyng.	93,6 % S	903	93,4 %	882	%	21
(25) Hypophysen-Ad.	6,4 % S	62	6,6 %	62	%	-
Fallzahl ZNS-Tumoren	100 %	n = 19 931	100 %	n = 16 135	100 %	n = 3 796
ZNS aus Studien "ges. NS"	ZNS aus NS	10 794	ZNS aus NS	6 998	ZNS aus NS	3 796
D. Sonstige (A-D: 20,6 % / A-F: 19,7 %)		5 132	(23,9 / 19,4)	3 862	(33,5 / 20,5)	1 270
sonstige Studien "ges. NS"	(16,4 %)	3 338	(16,1 %)	2 068	(17,0 %)	1 270
E. Retinoblastom	N 8,3 %	1 409	N 10,8 %	1 165	N 3,9 %	244
(26) Rbl. Grad e	100,0 % Rbl.	1 409	100,0 % Rbl.	1 165	100,0 % Rbl.	244
F. periphere NS-Tu.	N 28,1 %	4 777	N 13,2 %	2 623	N 34,8 %	2 154
(27) peripheres Nbl.	N 26,6 %	4 525	N 22,3 %	2 403	N 34,3 %	2 122
(28) andere periph. NS	N 1,5 %	252	N 2,0 %	220	N 0,5 %	32
	ZNS: 76,3 %		ZNS: 80,9 %			
Tumoren "ges. NS"	100 %	N = 16 980	100 %	N = 10 786	100 %	N = 6 194
	alle Tumoren:	20 318	alle Tumoren:	12 854	alle Tumoren:	7 464

Quelle Tab. 20:

Eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien

Auf den ersten Blick fällt auf, dass in den Daten aus dem Sterblichkeitsregister der Anteil der nicht näher klassifizierten oder sonstigen Tumoren teilweise deutlich höher liegt als in der Zusammenstellung der Daten aus den übrigen Studien.

In der Zusammenstellung der Tumoren des gesamten Nervensystems sind die Werte der Spalte D "Sonstige" durchaus vergleichbar: 20,5 % bei MILLER 69 gegenüber 19,4 % als Mittelwert aus allen Studien.

Eine vergleichende Betrachtung der Hirntumoren wird dadurch erschwert, dass derselbe Wert bei Miller für Hirntumoren mit 33,5 % fast 10 Prozentpunkte mehr beträgt als der Mittelwert über alle Studien zu Hirntumoren, der bei 23,9 % liegt.

In den oben aufgeführten Prozentwerten wird daher der Anteil der Hirntumoren, der auf nicht näher klassifizierte oder sonstige Tumoren, aus der Statistik herausgerechnet.

Dadurch ergibt sich ein Bild, als seien in allen Studien jeweils alle aufgetretenen Fälle von Hirntumoren histologisch klar einer der oben angegebenen Typisierungen zugeordnet worden, um die sich dann ergebenden korrigierten Häufigkeitsanteile einem direkten Vergleich zuzuführen.

A) Gliome:

Der Anteil der Gliome in beiden Datengruppen erscheint vergleichbar. Der Wert des Sterblichkeitsregisters aus den 60er Jahren liegt mit **65,7 %** nur wenig unter dem Wert aus den übrigen Studien (**67,2 %**).

Unter der Annahme, dass alle Kinder, bei denen ein Hirntumor diagnostiziert würde, in einem Inzidenzregister erfasst würden, und alle Kinder, die an diesem Tumor versterben, in einem Sterberegister, so entstünde anhand der vorliegenden Daten zu den Häufigkeitsanteilen der Tumoren folgendes Bild: Die Daten aus der Arbeit von Miller 69 stellen das Sterberegister dar. Die vorliegenden Arbeiten stellen das Inzidenzregister dar.

Würden 672 Kinder im Inzidenzregister gemeldet, bei denen ein Gliom diagnostiziert wurde, so würde sich zeitlich versetzt im Sterberegister ein Anteil von 97,8 % der an einem Gliom erkrankten Kinder wieder finden, quasi 97,8 % hätten also diesen Hirntumor nicht überlebt. Dieser Wert ergibt sich aus einem Vergleich des Anteils der Gliome von 65,7 % im Sterberegister gegenüber einem Anteil der Gliome von 67,2 % in den übrigen Studien.

Anders gesprochen wurde in den 60er Jahren ein im Kindesalter auftretendes Gliom nur in quasi 2,2 % der Fälle überlebt.

Eine Begrenzung dieser Betrachtungsweise liegt darin, dass in der Arbeit von Miller zu einem sehr hohen Prozentsatz unklassifizierte Tumoren angegeben werden. Dadurch entsteht in den Daten aus dem Sterblichkeitsregister eine stärkere Unschärfe, die histologisch Subentitäten mit einem prognostisch günstigeren Verlauf verwischt.

A 1) Astrozytäre Tumoren:

Besonders ausgeprägt gilt diese Limitierung für die Aussagen aus dem direkten Vergleich der Studien für die Gruppe der astrozytären Tumoren:

Der Anteil der unklassifizierten Astrozytome an allen Tumoren der Gruppe 1 liegt im Sterberegister bei **44,8 %** um mehr als 25 % höher als in den übrigen Studien (**28,9 %**).

Neben unklassifizierten sind ausschließlich Astrozytome Grad 4 – also Glioblastome – als Todesursache angegeben. Ihr Anteil an der Häufigkeit in der Gruppe der astrozytären Tumoren liegt mit 20,9 % nahezu viermal höher als der Anteil der Glioblastome in den übrigen Studien.

Betrachtet man Glioblastome und Astrozytome Grad 1 bis 3 einmal getrennt voneinander, ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 21: Astrozytome im Kindesalter

	"Inzidenzregister"		Sterblichkeitsregister	
1. Astrozytom	(44,8 %)	7 231	(28,9 %)	1 095
1 a) Astrozytome Grad I bis III und unklassifizierte	(42,4 %)	6 840	(22,8 %)	866
(01) A. Grad 1	alt: 10,2 % - neu: 10,8 %	736		-
(02) A. Grad 2	alt: 27,2 % - neu: 28,8 %	1 968		-
(03) A. Grad 3	alt: 5,4 % - neu: 5,7 %	388		-
(05) unklassifizierte Astrozytome	alt: 51,8 % - neu: 54,7 %	3 748	alt: 79,1 % - neu: 100 %	866
1 b) Glioblastom	(2,4 %)	391	(6,1 %)	229
(04) A. Grad 4 "Glioblastome"	alt: 5,4 %	391	alt: 20,9 %	229

Quelle: eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien

Der prozentuale Anteil Astrozytome Grad 1 bis 3 in der sogen. Inzidenzstatistik halbiert sich nahezu, betrachtet man die Werte des Sterblichkeitsregisters. Der relative Anteil der Astrozytome im Sterblichkeitsregister beträgt nur noch 53,8 % des Ausgangswertes in der Inzidenzstatistik.

Für die Verlaufsstatistik der gesamten Gruppe – Astrozytome Grad 1 bis 3 plus Glioblastom – gilt: Würden 448 Kinder im Inzidenzregister gemeldet, bei denen ein Astrozytom diagnostiziert wurde, so würde sich zeitlich versetzt im Sterberegister 289 Kinder, also ein Anteil von 64,5 % der an einem Astrozytom erkrankten Kinder wieder finden – quasi 35,5 % hätten also diesen Hirntumor nicht überlebt.

A 1) a: Astrozytom Grad 1 bis 3

Betrachtet man isoliert Erkrankungsfälle mit der Diagnose **Astrozytom Grad 1 bis 3**, so belegt der Datenvergleich, dass hier die Prognose deutlich günstiger liegt und nahezu die Hälfte der Kinder die Erkrankung in den 60er Jahren im Beobachtungszeitraum der Studie von Miller überlebten (46,2 %). Von 424 Kindern, bei denen die Diagnose Astrozytom Grad 1 bis 3 gestellt würde, tauchen später nur 228 Kinder im Sterberegister auf (53,8 %).

Ein näherer Vergleich der einzelnen Subentitäten ist anhand der vorliegenden Daten leider nicht möglich, da bei Miller lediglich – nicht näher klassifizierte – Astrozytome von Glioblastomen unterschieden werden.

Klinische Prognose - Astrozytom Grad 1

Pilozytische Astrozytome zeigen in der Regel eine geringe Wachstumstendenz und behalten über Jahrzehnte hinweg ihren niedrigen Dignitätsgrad bei. Spontane Rückbildungen sind beschrieben. Die bevorzugte Lokalisation dieser Tumoren sind Kleinhirn, Brücke und Sehbahn.

Pilozytische Astrozytome treten gehäuft im Rahmen einer familiären Neurofibromatose Typ 2 Morbus Recklinghausen auf. Subependymale Riesenzell-Astrozytome treten gehäuft im Rahmen einer familiären Tuberösen Sklerose Morbus Bourneville auf (COOPER 71).

Eine Totalresektion dieses Tumors ist meistens möglich. Nur im Falle einer subtotalen Resektion ist eine adjuvante fraktionierte Strahlentherapie über fünf bis sechs Wochen mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50 Gy Standard. Lokalrezidive treten selten auf.

Klinische Prognose - Astrozytom Grad 2

Wegen der hohen Neigung dieser Tumoren zu Lokalrezidiven – auch nach erfolgter sogen. Totalresektion – gilt die adjuvante Strahlentherapie in jedem Falle als Standard. Sie beinhaltet eine fraktionierte Bestrahlung über sechs bis sieben Wochen mit einer Gesamtdosis von 50 bis 55 Gy.

Die Prognose gilt nach Radikaloperation des Tumors als günstig. Als für die Prognose limitierende Faktoren gelten Rezidivneigung und Tumoren mit diffusem Wachstumstyp. Zülch beschreibt für diesen Tumortyp eine Überlebenszeit von 3 bis 5 Jahren (ZÜLCH 86).

Die Zahlen des SEER geben die 5-Jahres-Überlebensrate für Astrozytome mit 70 bis 75 % an (Stichtag jeweils 1984 bzw. 1994; DAVIS 98).

A 1) b: Glioblastom (Grad 4)

Die infauste Prognose des Glioblastoms zeigt sich ebenfalls anhand der vorliegenden Daten. Der Anteil der Glioblastom-Fälle im Sterblichkeitsregister liegt bei **6,0 %** aller ZNS-Tumoren. Damit beträgt der Anteil der Glioblastome im Sterblichkeitsregister aus den 60er Jahren den 2,5-fachen Wert des Anteils der Glioblastom-Fälle an allen Hirntumoren in den übrigen Studien (**2,4 %**).

Klinische Prognose - Astrozytome Grad 3 oder 4

Nach heutigen Therapiestandards erhalten von einem anaplastischen Astrozytom oder einem Glioblastom betroffene Kinder nach der Operation obligatorisch eine fraktionierte Bestrahlung über sechs bis sieben Wochen mit einer Gesamtdosis von 60 Gy. Adjuvante Chemotherapien werden uneinheitlich angewandt, standardisierte Therapieprotokolle befinden sich derzeit im Rahmen multizentrischer Studien in der Erprobung. Dennoch liegt die Überlebenszeit für von einem Glioblastom betroffene Kinder auch nach Therapie nur in der Größenordnung von Monaten.

Zülch beschreibt für das anaplastische Astrozytom eine Überlebenszeit von 2 bis 3 Jahren, für das Glioblastom von 6 bis 15 Monaten (ZÜLCH 86).

Die Zahlen des SEER geben die 5-Jahres-Überlebensrate für "andere Gliome als Astrozytome" mit 47 bis 57 % an (Stichtag jeweils 1984 bzw. 1994). Dieser Wert erscheint vor den übrigen Daten als äußerst optimistisch (DAVIS 98).

Wenn man die Gruppe der astrozytären Tumoren wieder zusammenführt, ergibt sich im direkten Vergleich innerhalb der Gruppe 1 "**Astrozytome**" folgendes Bild: Der Anteil der **Glioblastome** an den astrozytären Tumoren liegt im Sterberegister bei **20,9 %**. Damit liegt dieser Wert sogar 3,9-fach höher als der Anteil der Glioblastome an den Astrozytomen in den übrigen Studien zu Hirntumoren bei Kindern (**5,4 %**).

A 2) Oligodendrogliale Tumoren:

Die Anteile der Tumoren der Gruppe 2 liegen im Sterblichkeitsregister und in den übrigen Studien nahezu in derselben Größenordnung (**0,6 %** bzw. **0,7 %**). Die geringe Häufigkeit dieser Tumoren lässt keine weitreichenderen statistischen Überlegungen zu.

A 3) Ependymale Tumoren:

Auch für diese Gruppe von Tumoren liegt eine Begrenzung der Betrachtungsweise darin, dass in der Arbeit von Miller ausschließlich unklassifizierte Tumoren angegeben werden, sodass eine Differenzierung zwischen histologischen Subentitäten bezüglich ihres prognostischen Verlaufs anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist. Der Anteil der ependymalen Tumoren liegt mit **12,5 %** bzw. **15,0 %** im Sterblichkeitsregister in vergleichbarer Höhe.

Die Zahlen des SEER geben die 5-Jahres-Überlebensrate für Ependymome mit 39 bis 56 % an (Stichtag jeweils 1984 bzw. 1994; DAVIS 98).

A 4) Plexustumoren:

Der Anteil der Plexustumoren liegt in den Studien bei **0,4 %**. Im Sterberegister finden sich keine Angaben zu Plexustumoren. Als Erklärung sind vielfältigste methodische Ursachen anhand der spärlichen Angaben in der Studie nicht auszuschließen, deshalb wird an dieser Stelle auf Interpretationsansätze verzichtet.

Die Zahlen des SEER machen keine Angaben zur 5-Jahres-Überlebensrate für Plexustumoren.

A 5) Sonstige Gliome:

Im Sterberegister liegt der Anteil nicht näher klassifizierter oder unbestimmter Gliome bei **21,1 %** und damit fast 2,5-fach höher als in den übrigen Studien (**8,9 %**).

Zu den Gruppen der astrozytären, oligodendroglialen und ependymalen Tumoren erfolgt daher eine erneute Betrachtung, für die der Anteil der Gliome, der auf nicht näher klassifizierte oder unbestimmte Gliome entfällt, aus den Prozentwerten herausgerechnet wird.

Dadurch ergibt sich ein Bild, als seien in allen Studien jeweils alle aufgetretenen Fälle von Gliomen histologisch klar einer der oben angegebenen Typisierungen zugeordnet worden, um die sich dann ergebenden korrigierten Häufigkeitsanteile einem direkten Vergleich zuzuführen.

Dieses Vorgehen bietet auch den Vorteil, dass sich unter dieser Betrachtung auch Aussagen zu den Anteilen statistisch unterrepräsentierter Gruppen wie die Oligodendrogliome und Ependymome treffen lassen. Deren relativer Anteil an allen Tumoren nimmt nämlich in der korrigierten Betrachtung soweit zu, dass Größenordnungen erreicht werden, die Vergleiche zu den Daten des Sterblichkeitsregisters zulassen.

Tab. 22: Gliome

Anteil der Astrozytome, Oligodendrogliome und Ependymome im Kindesalter
hier: korrigiert um den jeweiligen Anteil nicht näher klassifizierter oder unbestimmter Gliome

A. Gliome:	A 1 bis A 5	10 836	A 1 bis A 5	2 494
4. Plexustumoren	(8.9 %)	- 1 429	(21,1 %)	- 802
5. andere Gliome	(0.3 %)	- 62		
A. Gliome korr.:	A 1 bis A 4	9 345	A 1 bis A 4	1 692
1. Astrozytom	korr. Anteil Gliome: 77,4 %	7 231	korr. Anteil Gliome: 64,7 %	1 095
1 a) Astrozytome Gr. 1 bis 3 und unklassifizierte	korr. Anteil Gliome: 73,2 %	6 840	korr. Anteil Gliome: 51,2 %	866
1 b) Glioblastom	korr. Anteil Gliome: 4,2 %	391	korr. Anteil Gliome: 13,5 %	229
2. Oligodendrogl.	korr. Anteil Gliome: 1,1 %	104	korr. Anteil Gliome: 1,5 %	26
3. Ependymom	korr. Anteil Gliome: 21,5 %	2 010	korr. Anteil Gliome: 33,8 %	571

Quelle Tab. 21:

Eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien

Nach einer Korrektur um die nicht näher klassifizierten oder unbestimmten Gliome zeigt sich ein differenzierteres Bild: Trends, die zuvor in zahlenmäßig schwachen Anteilen verloren gegangen sind, treten nun als statistische Trends deutlicher hervor.

Die Verringerung der Bezugsgröße wirkt sich verringert auf die anteilige Übermacht der astrozytären Tumoren aus, deren Anteile durch diese Korrektur geringfügig geschwächt werden.

Die Unterschiede zwischen den beiden Tumorentitäten mit den niedrigen Anteilen am Gesamtvolumen werden herausgearbeitet, da ihre Anteile durch die niedrigere Bezugsgröße relativ stärker zur Darstellung kommen. Anders gesprochen hat eine Verringerung der Bezugsgröße um die nicht näher bestimmten unklaren Tumorentitäten denselben Effekt, als würde man ihre Anteile gleichmäßig auf alle übrigen Tumorentitäten verteilen. Das führt zu einer relativen Schwächung der Gruppe der Astrozytome mit den starken Prozentanteilen und zu einer relativen Stärkung der beiden Gruppen mit den schwachen Prozentanteilen, Oligodendrogliome und Ependymome.

Im Unterschied zur vorausgegangenen Betrachtung beziehen sich die in Kästchen gesetzten, farbig unterlegten Prozentwerte auf die Anzahl der Gliome jeweils im Sterberegister und in den übrigen Studien. Die Summe dieser Prozentwerte ergibt jeweils 100. Die Korrektur erzeugt eine Situation, als seien die Gliome sowohl im Sterberegister als in der Inzidenzstatistik aus den übrigen Studien gleich häufig. Dass das nicht der Fall ist, zeigten die vorausgegangenen Zahlen: Würden 672 Kinder im Inzidenzregister gemeldet, bei denen ein Gliom diagnostiziert wurde, so würde sich zeitlich versetzt im Sterberegister ein Anteil von 97,8 % der an einem Gliom erkrankten Kinder wieder finden, hätte also diesen Hirntumor nicht überlebt. Diese Verzerrung bewirkt, dass sich der Vergleich besser fokussieren lässt. Die Werte aus dem Sterberegister aus der korrigierten Betrachtung werden ungünstiger dargestellt als die tatsächlich repräsentierten Werte. Diese Art der Verzerrung hebt sich dadurch auf, dass die Anteile an den Gliomen abschließend jeweils mit dem Prozentanteil an allen Hirntumoren multipliziert werden (Sterberegister: Multiplikator 65,7 %; übrige Studien: Multiplikator 67,2 %).

- Astrozytome (korrigiert)

Von 732 diagnostizierten Fällen eines Astrozytoms Grad I bis III oder eines unklassifizierten Astrozytoms fanden sich nach dieser korrigierten Betrachtungsweise später 68,4 % im Sterblichkeitsregister wieder (Rohwert: $512 / 732 = 69,9 \%$, multipliziert mit $65,7 / 67,2 = 97,8 \%$). Der tatsächliche Wert lag vorn bei 53,8 %. Dieser Wert zeigt deutlich die auftretende Verzerrung der Prozentanteile.

Der Anteil der Glioblastome im Sterberegister ist mehr als dreimal so hoch als der Anteil der Glioblastome in den übrigen Studien (Rohwert: $135 / 42 = 321,4 \%$, multipliziert mit

97,8 %). Dieser Wert lag vorn deutlich höher und lag bei einem gegenüber der Inzidenzstatistik 3,9-fach erhöhtem Wert.

Die Verzerrung "drückt" die Werte der Gruppe mit den starken Prozentanteilen und führt auch zu einer geringer ausgeprägten Nivellierung der beiden Subentitäten innerhalb der Gruppe der Astrozytome. Die jeweiligen Trends bleiben erhalten.

- Oligodendrogliome (korrigiert)

Für diese Gruppe ließ sich anhand der schwachen Prozentanteile anhand der tatsächlichen Daten keine Aussage machen. Unter korrigierten Bedingungen ergibt sich folgendes Bild:

Im Sterblichkeitsregister wäre der Anteil der Oligodendrogliome gegenüber dem Anteil in den übrigen Studien um das 1,3-fache erhöht, was für einen tendenziell ungünstigeren Verlauf dieses Tumors angesichts der Daten aus dem Sterberegister spricht (Rohwert: $15 / 11 = 136,4 \%$, multipliziert mit 97,8 %).

- Ependymome (korrigiert)

Für diese Gruppe ließ sich anhand der schwachen Prozentanteile anhand der tatsächlichen Daten keine Aussage machen. Unter korrigierten Bedingungen ergibt sich folgendes Bild:

Im Sterblichkeitsregister wäre der Anteil der Ependymome gegenüber dem Anteil in den übrigen Studien um das 1,5-fache erhöht, was ebenfalls für einen tendenziell ungünstigen Verlauf dieses Tumors angesichts der Daten aus dem Sterberegister spricht (Rohwert: $338 / 215 = 157,2 \%$, multipliziert mit 97,8 %).

- **Zusammenfassung der Gruppe A: Gliome**

Anhand der Daten aus dem Mortalitätsregister aus den 60er Jahren ergibt sich keine bahnbrechende Überlegenheit eines bestimmten histologischen Tumortyps zur Prognose in Hinblick auf harte Endpunkte wie Mortalität.

Ein Defizit der Daten besteht in der überwiegend summarischen Nennung des Tumortyps ohne Berücksichtigung des histologischen Subtyps, wie z. B. des Astrozytoms Grad 1, für das man einen günstigeren klinischen Verlauf in Hinblick auf Überleben erwartet hätte.

Ein ausgesprochen ungünstiger Verlauf lässt sich für Glioblastom-Fälle ableiten. Ihr Anteil im Sterberegister ist gegenüber dem Anteil dieses Tumors in den übrigen Studien um das 2,5-fache erhöht.

B) Nervenzelltumoren:

Der Anteil der Nervenzelltumoren liegt bei **31,1 %** in der Datengruppe des Sterberegisters aus den 60er Jahren. Er entspricht damit 126 % des gemittelten Anteils aus den übrigen Studien, der bei **24,6 %** liegt.

B 6) Neuronale und neurogliale Mischtumoren:

Der Anteil der neuronalen und neuroglialen Mischtumoren liegt in den Studien bei **0,2 %**. Zu dieser Tumorgruppe finden sich keine Angaben im Sterberegister.

Als Erklärung sind vielfältigste methodische Ursachen anhand der spärlichen Angaben in der Studie nicht auszuschließen, deshalb wird an dieser Stelle wieder auf Interpretationsansätze verzichtet.

B 7) Pinealistumoren:

Die Anteile der Tumoren der Gruppe 7 liegen im Sterblichkeitsregister und in den übrigen Studien nahezu in derselben Größenordnung (**0,9 %** bzw. **0,8 %**). Die geringe Häufigkeit dieser Tumoren lässt keine weitreichenderen statistischen Überlegungen zu.

Darüber hinaus liegt eine Begrenzung der Betrachtungsweise für diese Gruppe von Tumoren wieder darin, dass in der Arbeit von Miller ausschließlich unklassifizierte Tumoren angegeben werden, sodass eine Differenzierung zwischen histologischen Subentitäten bezüglich ihres prognostischen Verlaufs anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist (MILLER 69).

B 8) Embryonale Nervenzelltumoren:

Die Tumoren der Gruppe 8 stellen den überwiegenden Anteil der Gruppe B "Nervenzelltumoren" dar. Ihr Anteil beträgt **97,4 %** der Gruppe B im Sterblichkeitsregister aus den 60er Jahren und **95,5 %** der Gruppe B bei den übrigen Studien.

Ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters – Mortalitätsdaten (MILLER 69) – und einer Inzidenzstatistik – dargestellt durch die Werte aus den übrigen Studien – ergibt sich folgendes Bild:

Der Anteil der embryonalen Nervenzelltumoren liegt bei 30,3 % in der Datengruppe des Sterberegisters. Er entspricht damit quasi 129 % des gemittelten Anteils aus den übrigen Studien, der bei 23,5 % liegt.

Zülch beschreibt für das Medulloblastom eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 6 bis 15 Monaten. (ZÜLCH 86)

Die Zahlen des SEER geben die 5-Jahres-Überlebenszeit mit 52 bzw. 55 % reichlich optimistisch an (Stichtag jeweils 1984 bzw. 1994; DAVIS 98).

Bezüglich der Methodik der Datenerfassung wären die SEER-Studien einmal kritisch zu hinterfragen. Die möglicherweise falsch positiven Ergebnisse einer zu günstigen Prognose dieser Tumoren könnten z. B. dadurch zustande kommen, dass Patienten zu nicht eingegangenen Rückläufen automatisch als noch lebend angenommen würden.

- **Zusammenfassung der Gruppe B: Nervenzelltumoren**

Die Gruppe 8 der embryonalen Nervenzelltumoren zeigt den prognostisch ungünstigsten Verlauf aller Nervenzelltumoren in der Gruppe B.

Mit diesem traurigen Rekord liegen die embryonalen Nervenzelltumoren weit hinter dem Wert der Glioblastome, der mit quasi 250 % des gemittelten Anteils aus den übrigen Studien die Dynamik des Sterblichkeitsregisters aus den 60er Jahren bei den Hirntumoren anführt. Glioblastome treten bei Kindern mit einem gemittelten Anteil von 2,4 % demnach deutlich seltener auf als embryonale Nervenzelltumoren, ihr Anteil steigt im Sterblichkeitsregister sprunghaft an auf 6,0 %, was einer Zunahme des Prozentanteils auf quasi 250 % entspricht. Gemessen an der Dynamik der Zunahme im Sterblichkeitsregister zeigen Glioblastome damit einen um den Faktor 2 ungünstigeren Verlauf als embryonale Nervenzelltumoren. Anhand der Daten des Sterberegisters zu Hirntumoren bei Kindern aus den 60er Jahren lässt sich ableiten, dass Glioblastome bei Kindern einen deutlich ungünstigeren Verlauf nehmen als Medulloblastome.

C) Weitere Nervensystemtumoren:

Der Anteil der Tumoren der Gruppe C liegt bei **3,2 %** in der Datengruppe des Sterberegisters aus den 60er Jahren. Er liegt damit deutlich unter dem gemittelten Anteil aus den übrigen Studien, der bei **8,2 %** liegt.

Wieder ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters – Mortalitätsdaten (MILLER 69) – und einer Inzidenzstatistik – die Werte aus den übrigen Studien – ergibt sich folgendes Bild: Von 82 Fällen, in denen ein Tumor der Gruppe C, also ein Tumor der Hirn- oder Rückenmarksnerven, ein Meningeom oder ein Tumor der Sellaregion diagnostiziert würde, finden sich später nur 32 Fälle im Sterberegister wieder. Anders gesprochen wurde ein Tumor der Gruppe C in den 60er Jahren in 61,0 % der Fälle überlebt.

C 9) Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven:

Der Anteil der Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven beträgt 1,9 % im Sterberegister aus den 60er Jahren, nur 0,4 % in den übrigen Studien. In dieser Gruppe finden sich Tumorentitäten mit unterschiedlichen klinischen Verläufen.

Die Neurinome und Neurofibrome Grad 1 zeigen folgendes Bild: Ihr Anteil liegt bei 0,36 % in der Datengruppe des Sterberegisters. Er entspricht damit 225 % des gemittelten Anteils aus den übrigen Studien, der bei 0,16 % liegt. In der Dynamik des Sterberegisters liegen sie damit auf Platz 4 der Tumoren des gesamten Nervensystems. Bei den Tumoren des zentralen Nervensystems treten diese Tumoren bezüglich ihres Malignitäts- bzw. Letalitätspotenzials an die zweite Stelle hinter den Glioblastomen und lassen die Medulloblastome hinter sich.

Der Anteil der Neurofibrome Grad 3 liegt bei 1,55 % in der Datengruppe des Sterberegisters. Er entspricht damit quasi 554 % des gemittelten Anteils aus den übrigen Studien, der bei 0,28 % liegt.

In der Dynamik des Sterberegisters liegen sie damit auf Platz 1 vor allen anderen Tumoren des Nervensystems.

C 10) Meningeome:

Anhand der Daten aus dem Sterberegister zeigt sich ein vorteilhafter klinischer Verlauf für Meningeome. Das Sterberegister liefert ausschließlich Angaben zu Meningeomen Grad 3 oder 4.

Daneben liegt eine Begrenzung der Betrachtungsweise für die Gruppe der Meningeome wieder darin, dass in der Arbeit von Miller keine der sogen. primären Hirnsarkome angegeben werden, sodass eine weitere Differenzierung der Vergleiche anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist.

Ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters und einer Inzidenzstatistik ergibt sich für die Meningeome folgendes Bild: Von 19 Fällen, in denen ein Meningeom diagnostiziert würde, finden sich später nur 7 Fälle im Sterberegister wieder. Anders gesprochen wurde ein Meningeom in den 60er Jahren in quasi 63,2 % der Fälle überlebt. Dieser Anteil stimmt nahezu mit dem gemittelten Wert für den Anteil der benignen Meningeome überein, der sich anhand der übrigen Studien bei 64,2 % auspendelt.

C 11) Tumoren der Sellaregion:

Anhand der Daten aus dem Sterberegister zeigt sich ein vorteilhafter klinischer Verlauf für diese Tumoren. Das Sterberegister liefert ausschließlich Angaben zu Kraniopharyngeomen. Zu Hypophysenadenomen liefert das Sterberegister keine Einträge.

Ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters und einer Inzidenzstatistik ergibt sich für die Kraniopharyngeome folgendes Bild: Von 55 Fällen, in denen ein Kraniopharyngeom diagnostiziert würde, finden sich später nur 6 Fälle im Sterberegister wieder. Anders gesprochen wurde ein Kraniopharyngeom in den 60er Jahren in quasi 89,1 % der Fälle überlebt. Andere Tumoren der Sellaregion sind in der modifizierten Klassifikation zur Auswertung der Studien in der Gruppe D "Sonstiges" berücksichtigt.

• **Zusammenfassung der Gruppe C: weitere Nervensystemtumoren**

Die Gruppe C weist in der Gruppe 9 "Hirn- und Rückenmarkstumoren" mit den Neurinomen und Neurofibromen die einzigen beiden Tumorentitäten auf, die angesichts der Daten des Sterberegisters einen ungünstigen Verlauf zeigen. Aus Sicht der Dynamik der Daten des Sterberegisters für das Neurofibrom Grad 3 liegt das Malignitätspotenzial im klinischen Verlauf (quasi 55,4 %) in Bezug auf die Sterblichkeit an erster Stelle unter den Tumoren des Nervensystems.

Die übrigen Tumoren der Gruppe C weisen angesichts der Daten aus dem Sterberegister einen günstigeren Verlauf auf. So liegen die angesichts der Daten aus dem Sterberegister modellhaft geschätzten Anteile der Fälle, in denen der Tumor in den 60er Jahren überlebt

wird, für die Tumoren der Gruppe C bei für das Meningeom bei quasi 63,2 % und für das Kraniopharyngeom sogar bei quasi 89,1 %.

E) Retinoblastome:

(Auszug aus Tab. 8)

	(1) über alle Studien		(2) ohne Miller 69		(3) Miller US Mortality Reg.	
E. Retinoblastom	N 8,3 %	1 409	N 10,8 %	1 165	N 3,9 %	244
(26) Rbl. Grad 3	100,0 % Rbl.	1 409	100,0 % Rbl.	1 165	100,0 % Rbl.	244

Der Anteil der Retinoblastome liegt bei **3,9 %** in der Datengruppe des Sterberegisters aus den 60er Jahren. Er liegt damit deutlich unter dem gemittelten Anteil aus den übrigen Studien, der bei **10,8 %** liegt.

Wieder ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters – Mortalitätsdaten (MILLER 69) – und einer Inzidenzstatistik – die Werte aus den übrigen Studien – ergibt sich folgendes Bild: Von 108 Fällen, in denen ein Retinoblastom diagnostiziert würde, finden sich später 39 Fälle im Sterberegister wieder. Anders gesprochen wurde ein Retinoblastom in den 60er Jahren in 63,9 % der Fälle überlebt.

- **Zusammenfassung der Gruppe E: Retinoblastome**

Da sich der Tumor im Frühstadium durch eine Enukleation des betroffenen Auges kurativ behandeln lässt, ließe sich die Überlebensrate über verbesserte Strategien der flächendeckenden Früherkennung signifikant verbessern.

Es wäre interessant, im deutschsprachigen Raum zu überprüfen, ob sich die Überlebensrate für von einem Retinoblastom betroffene Kinder mit der flächendeckenden Einführung der Kinder-Früherkennungs-Richtlinien verbessert hat. Anhand der vorliegenden beiden Arbeiten aus dem deutschsprachigen Raum lässt sich diese Fragestellung nicht näher klären.

F) Tumoren des peripheren Nervensystems:

In dieser Gruppe finden sich Tumorentitäten mit unterschiedlichen klinischen Verläufen.

(Auszug aus Tab. 8)

	(1) über alle Studien		(2) ohne Miller 69		(3) Miller US Mortality Reg.	
F. periphere NS-Tu.	N 28,1 %	4 777	N 13,2 %	2 623	N 34,8 %	2 154
(27) peripheres Nbl.	N 26,6 %	4 525	N 22,3 %	2 403	N 34,3 %	2 122
(28) andere periph. NS	N 1,5 %	252	N 2,0 %	220	N 0,5 %	32

F a) Peripheres Neuroblastom:

Periphere Neuroblastome zeigen einen prognostisch ungünstigen Verlauf. Ihr Anteil beträgt 98,5 % der Gruppe F "Tumoren des peripheren Nervensystems" im Sterblichkeitsregister aus den 60er Jahren und 95,5 % der Gruppe F bei den übrigen Studien.

Ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters und einer Inzidenzstatistik ergibt sich für das periphere Neuroblastom folgendes Bild: Der Anteil der Neuroblastome liegt bei 34,8 % in der Datengruppe des Sterberegisters. Er entspricht damit quasi 264 % des gemittelten Anteils aus den übrigen Studien, der bei 13,2 % liegt. Damit zeigt das periphere Neuroblastom in der Dynamik des Sterberegisters mit quasi 264 % das zweithöchste Malignitätspotenzial der Tumoren des Nervensystems hinter dem Neurofibrom Grad 3 (quasi 554 %).

F b) Andere Tumoren des peripheren Nervensystems:

Anhand der Daten aus dem Sterberegister zeigt sich ein vorteilhafter klinischer Verlauf für diese Tumoren. Der Anteil der Tumoren liegt bei 0,5 % in der Datengruppe des Sterberegisters. Er liegt damit deutlich unter dem gemittelten Anteil aus den übrigen Studien, der bei 2,0 % liegt.

Wieder ausgehend von der Vorstellung eines Sterberegisters und einer Inzidenzstatistik ergibt sich folgendes Bild: Von 20 Fällen, in denen ein anderer Tumor des peripheren Nervensystems als ein Neuroblastom diagnostiziert würde, finden sich später 5 Fälle im Sterberegister wieder. Anders gesprochen wurde ein solcher Tumor des peripheren Nervensystems in den 60er Jahren in quasi 75,0 % der Fälle überlebt.

• Zusammenfassung aller Gruppen

Die Daten aus dem Sterberegister können als weiterer Beleg der klinischen Erfahrung gelten, die bereits die Pioniere der Klassifikationssysteme beschäftigten: Im Gegensatz zu den Tumoren, die im Erwachsenenalter auftreten, ist für die Tumoren des Nervensystems weniger die Lokalität des Tumors als vielmehr der feingewebliche Befund für die prognostische Abschätzung des weiteren klinischen Verlaufs von wegweisender Bedeutung.

Aber auch innerhalb der histogenetisch verwandten Gruppen von Tumoren tun sich große Unterschiede hinsichtlich des klinischen Verlaufs auf, für die die feingewebliche Charakterisierung des Dignitätsgrades die einzige Annäherung bietet.

So haben die Astrozytome mit den Astrozytomen Grad 1 bis 3 einen günstigeren Tumor mit einem "Anteil überlebter Fälle" in Höhe von 46,2 % zu verzeichnen als auch mit dem Glioblastom einen hochmalignen Vertreter, dessen relatives Malignitätspotenzial, bezogen auf die Dynamik im Sterberegister, an zweiter Stelle der Tumoren mit dem höchsten Malignitätspotenzial liegt.

Auch die Nervenzelltumoren weisen mit den embryonalen Nervenzelltumoren einen hochmalignen Vertreter auf (relatives Malignitätspotenzial: quasi 129 % - Rang 3 unter den malignen Nervensystemtumoren anhand des Sterblichkeitsregisters aus den 60er Jahren). Das Retinoblastom als am Auge auftretender Nervenzelltumor zeigt einen günstigeren Verlauf ("Anteil überlebter Fälle": 63,9 %, - ebenfalls Rang 3, unter den günstigen Nervensystemtumoren).

Bei den Tumoren des peripheren Nervensystems stellt das periphere Neuroblastom mit einem relativen Malignitätspotenzial von quasi 264 % den Tumor mit dem zweitgrößten Sterberisiko dar. Andere Tumoren des peripheren Nervensystems zeigen einen viel günstigeren Verlauf ("Anteil überlebter Fälle": 75,0 %).

Neurofibrome zeigen insgesamt einen ungünstigeren Verlauf. Das Neurofibrom Grad 3 hat einen besonders ungünstigen Verlauf (relatives Malignitätspotenzial: quasi 554 %), für Neurofibrome Grad 1 oder Neurinome dagegen liegt das relative Malignitätspotenzial mit quasi 225 % etwa Faktor 2 niedriger. Das einzige Unterscheidungsmerkmal bzw. das einzige Kriterium zur Vorhersage des klinischen Verlaufs stellt das Grading am feingeweblichen Befund dar.

Anhand der Daten aus dem Vergleich der Häufigkeitsanteile dieser Tumoren mit den Daten aus dem Mortalitätsregister zeigt sich, dass andere Tumoren des peripheren Nervensystems als Neuroblastome die zweitgünstigste Prognose nach den Kraniopharyngeomen aufweisen.

Tab. 23:

Ergebnisse aus dem Vergleich mit den Daten des Sterblichkeitsregisters für im Kindesalter auftretende Tumoren des Nervensystems

a) Günstigere Verläufe weisen folgende Tumoren auf:

	Subentität	Anteil der Fälle aus der "Inzidenzstatistik", die nicht im Sterberegister auftauchen
C 11. Sellatumoren	Kraniopharyngeome	quasi 89,8 %
F. peripheres NS	andere als peripheres Neuroblastom	quasi 75,0 %
E. Retinoblastom	Retinoblastom	quasi 63,9 %
C 10. Meningeome	Meningeome	quasi 63,2 %
A 1. Astrozytome	Astrozytome Gr. 1-3, unklassifizierte Astrozytome	quasi 46,2 %

Tab. 23:

Ergebnisse aus dem Vergleich mit den Daten des Sterblichkeitsregisters für im Kindesalter auftretende Tumoren des Nervensystems

b) Ungünstigere Verläufe weisen folgende Tumoren auf:

	Subentität	Malignitätspotenzial, bezogen auf die Dynamik im Sterberegister
C 9. Hirn- / RM-Nerven	Neurofibrom Grad 3	quasi 554 %
F. peripheres NS	peripheres Neuroblastom	quasi 264 %
A 1. Astrozytom	Glioblastom, Astrozytom Grad 4	quasi 250 %
9. Hirn- / RM-Nerven	Neurinom, Neurofibrom Grad 1	quasi 225 %
B 8. Embryonale Nervenzell-Tu.	Embryonale Nervenzelltumoren	quasi 129 %

5.3 Vergleich der Verteilung der soliden Tumoren des ZNS bei Erwachsenen

Der ICD – International Classification of Diseases – und weiteren statistisch orientierten Dokumentationen ist es zu verdanken, dass die durchschnittliche Häufigkeit der verschiedenen neuroektodermalen Tumoren genau bekannt ist.

Bevölkerungsbezogene Inzidenzzahlen

In Deutschland erkranken **acht bis zehn** Personen unter 100 Tausend Einwohnern jährlich an Hirntumoren.

Das typische Inzidenzalter zeigt in der zeitlichen Verlaufskurve zwei Häufigkeitsgipfel für Hirntumoren: Der erste Häufigkeitsgipfel liegt bei Kindern bis zum zehnten Lebensjahr, der zweite Häufigkeitsgipfel bei Erwachsenen vom 60. bis 75. Lebensjahr. Der Wert für die Inzidenz von Hirntumoren im Kindesalter liegt daher deutlich höher als die durchschnittliche Inzidenz der deutschen Bevölkerung.

Sie liegt für Kinder bis 15 Jahre bei 40 von 100 Tausend.

Anteilige Häufigkeit der Hirntumoren

In Deutschland erkranken **200** von 100 Tausend Kindern vor dem 15. Lebensjahr jährlich an einem Malignom. **20 %** dieser Kinder sind von einem Hirntumor betroffen.

Auf Hirntumoren entfällt unter den Krebserkrankungen Erwachsener nur ein Anteil von 1 %.

1. a) Neuroektodermale Tumoren bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen heben sich die Gliome mit einem Anteil von mehr als **43 %** der Hirntumoren hervor. Der Hauptanteil der Gliome entfällt bei Erwachsenen auf das Glioblastom mit knapp **20 %**. Die Astrozytome (10 %), Oligodendrogliome (6 %) und Ependymome (6 %) stellen dabei einen deutlich geringen Anteil dar. Die Häufigkeit von 10 % für das Astrozytom bezieht sich dabei auf das intrakranielle Vorkommen von Astrozytomen bei Erwachsenen.

Neben den genannten Gliomen weisen unter den neuroektodermalen Tumoren bei Erwachsenen nur noch das Plexus-Choroideus-Papillom mit ca. 1 % und das Medulloblastom mit ca. 6 % eine nennenswerte Häufigkeit auf. Die neuroektodermalen Tumoren – d. h. Gliome und Nervenzelltumoren – stellen damit bei Erwachsenen unter den Tumoren im Bereich des ZNS einen Anteil von etwa **50 %** dar.

1. b) Mesenchymale Tumoren bei Erwachsenen

Intrakraniell kommt das Schwannom in einer Häufigkeit von ca. 10 % vor. Häufiger sind die Meningeome mit einem prozentualen Anteil von knapp 20 %. Ein Anteil von 2,6 % entfällt auf das Kraniopharyngeom. Bezogen auf die Gesamtzahl der Hirntumoren mit 100 %, entfielen ein etwa 30 % aller Hirntumoren entsprechender Anteil auf Karzinommetastasen und 1 % auf Teratome. Die übrigen Tumoren sind noch seltener.

Bei den spinalen Tumoren der Erwachsenen tritt das Astrozytom häufiger auf als unter den Hirntumoren: Unter den Tumoren des Rückenmarks macht es einen Anteil von 25 % aus und ist damit der am häufigsten vertretene neuroektodermale Tumor des Rückenmarks. Übertroffen wird der Anteil der Astrozytome lediglich von den Schwannomen, die ein spinales Vorkommen von 30 % aufweisen. Die übrigen spinalen Raumforderungen weisen nur eine geringe Häufigkeit auf.

2. a) Neuroektodermale Tumoren bei Kindern

Ganz anders sieht es dagegen bei den Tumoren der Kinder und Jugendlichen aus:

Bei Kindern entfallen bei den Tumoren des ZNS bereits ein Anteil von über **90 %** auf Gliome und Nervenzelltumoren, also Tumoren neuroektodermalen Ursprungs.

Über zwei Drittel der ZNS-Tumoren bei Kindern sind Gliome (**67,2 %**).

Bei Kindern und Jugendlichen stellt das Glioblastom – im Unterschied zu Erwachsenen – einen selteneren Tumor dar mit einer Häufigkeit von nur etwa 5 %. Bei Erwachsenen kommen Glioblastome um den Faktor 3,5 häufiger vor.

Der Hauptanteil entfällt bei den im Kindesalter auftretenden Gliomen auf die Astrozytome, die eine Häufigkeit von über **45 %** aufweisen. Damit ist ihr Auftreten im Kindesalter um den Faktor 4,5 häufiger als im Erwachsenenalter. Die Mehrheit der im Kindesalter auftretenden Astrozytome haben eine gute Prognose: Dabei handelt es sich entweder um pilozytische Astrozytome oder subependymale Astrozytome (beide Grad 1, Anteil von 11 %) oder Astrozytome Grad 2 (Anteil knapp 30 %). Nur ein Anteil von ca. 5 % sind anaplastische Astrozytome.

Das Oligodendrozytom ist bei Kindern viel seltener als bei Erwachsenen: Bei Kindern tritt der Tumor nur in 0,6 % der Fälle vor, bei Erwachsenen ist dieser Tumor fast um den Faktor 6 häufiger.

Mehr als doppelt so häufig wie bei Erwachsenen tritt bei Kindern das Ependymom mit einem Anteil von über 14 % auf.

Das Plexus-Choroideus-Papillom, schon bei Erwachsenen mit etwa 1 % selten, ist mit einem Anteil von 0.5 % bei Kindern noch seltener.

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen treten neuronale und neuronal-gliale Mischtumoren eher selten auf. Ihr Anteil liegt bei nur 0,2 %. Auch Pinealistumoren sind mit einem Anteil von 0.9 % selten.

In der Altersgruppe der Kinder sind insbesondere die embryonalen Nervenzelltumoren stark vertreten. Sie stellen einen Gesamtanteil von über 23 % an allen Tumoren des ZNS bei Kindern. Für Erwachsene wird nur noch ein Anteil von ca. 6 % für Medulloblastome angegeben, das ist ein etwa um den Faktor 4 geringerer Anteil. Etwa 20 % der embryonalen Nervenzelltumoren des Kindesalters entfallen auf das Medulloblastom, 0.1 % auf das Medulloepitheliom und 0.2 % auf das zentrale Neuroblastom. Aussagen zu den Subentitäten der embryonalen Nervenzelltumoren sind durch eine uneinheitliche Zuordnung innerhalb der verschiedenen neuropathologischen Klassifikationssysteme im Laufe ihrer historischen Entwicklung eingeschränkt.

Zur Gruppe der neuroepithelialen oder neuroektodermalen Tumoren – Gliome und Nervenzelltumoren – zählt ein Anteil von 91.8 % der Tumoren des ZNS bei Kindern.

2. b) Mesenchymale Tumoren bei Kindern

Hinzu kommen noch die Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven (0.4 %), Meningeome (0,4 %) und primären Hirnsarkome (0.5 %) sowie als Tumoren der Sellaregion das Kraniopharyngeom (5,5 %) und Hypophysenadenom (0,4 %).

Die Meningeome machen bei Kindern insgesamt nur 1,4 % aus. Ihr Auftreten bei Kindern ist also gegenüber Erwachsenen um mehr als den Faktor 10 seltener.

Gleiches gilt für den Anteil der Schwannome, der bei Kindern mit 0,1 % um mehr als den Faktor 10 niedriger liegt als bei Erwachsenen.

Der Anteil der Kraniopharyngeome liegt bei den Kindern bei 5,5 % und damit mehr als doppelt so hoch als ihr Anteil bei Erwachsenen (2,6 %).

Der Anteil der Hypophysenadenome liegt bei den Kindern der vorliegenden Studien nur bei 0,4 %. Für Erwachsene wird ein Wert von 10 % beschrieben, wobei die Hälfte der Hypophysenadenome auf Prolaktinome entfällt.

3. Sonstige intrakranielle Tumoren

Gemessen an allen im Bereich des ZNS auftretenden Tumoren machen die genannten Tumoren einen Anteil von 87.7 % aller ZNS-Tumoren der Kinder und Jugendlichen aus. Den restlichen Anteil von 12 % bestreiten – als "Sonstige" bezeichnet – insbesondere Keimzelltumoren sowie Hämangiome, Lipome, und Zysten.

Intrakranielle Germinome und Teratome treten bei Erwachsenen relativ seltener auf. Ihr Anteil liegt mit 1 % deutlich unter dem Anteil dieser Tumoren bei Kindern, der 3 % beträgt.

Bei Erwachsenen macht der Anteil der Fernmetastasen anderer Tumoren im Bereich des ZNS einen hohen Anteil aus, der je nach Studie zwischen 30 bis 40 % liegt. Überwiegend handelt es sich dabei um Metastasen eines Bronchial-, Mamma- oder Prostatakarzinoms, aber auch maligne Melanome, Tumoren des Magen-Darm-Traktes, Urothelkarzinome, Lymphome und Schilddrüsenkarzinome können Metastasen im Bereich des ZNS ausbilden.

Tab. 24: Tumoren des ZNS im Erwachsenenalter und im Alter bis 18 Jahre

	Erwachsene	Kinder bis 18 Jahre
A. Gliome:	43,4 %	67,2 %
1. Astrozytom	10,5 %	45,9 %
Astrozytom Grad 1		11,0 %
Astrozytom Grad 2		29,2 %
Astrozytom Grad 3		5,7 %
Astrozytom Grad 4 (Glioblastom)	19,7 %	5,7 %
2. Oligodendrogliom	6,6 %	0,7 %
Oligodendrogliom Grad 2 o. 3		0,7 %
3. Ependymom	6,6 %	14,4 %
Ependymom Grad 1		0,7 %
Ependymom Grad 2		7,6 %
Ependymom Grad 3 o. 4		6,1 %
4. Plexustumor	1,3 %	0,5 %
Plexus-Choroideus-Tumor Grad 1		0,46 %
Plexus-Choroideus-Tumor Grad 3		0,04 %
B. Nervenzell-T.:		24,6 %
5. Neuronale neurogliale Mischtumoren	- ? -	0,2 %
N NG Mischtumoren Grad 1 bis 3		0,2 %
6. Pinealistumoren	- ? -	0,9 %
Pinealistumor Grad 2		0,3 %
Pinealistumor Grad 4		0,6 %
7. Embryonale Nervenzelltumoren	6,6 %	23,5 %
Embryonale Nervenzelltumoren Grad 4		23,5 %
C. weitere Nervensystemtumoren		8,2 %
8. Tumoren der Hirn- und RM-Nerven		
Neurinom (Schwannom) Neurofibrom Grad 1	10,5 %	0,1 %
Neurofibrom Grad 3	- ? -	0,3 %
9. Meningeome	19,7 %	1,4 %
Meningeom Grad 1 oder 2		1,3 %
Meningeom Grad 3 oder 4		0,1 %
primäre Hirnsarkome	- ? -	0,5 %
10. Sellatumoren		
Kraniopharyngeom	2,6 %	5,5 %
Hypophysenadenom	10,0 %	0,4 %

Quelle:

Eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien; Angaben zur Häufigkeit bei Erwachsenen: z. B. Eder Gedigk (Eds.) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Springer Verlag 32. Aufl. 1986

5.4 Geschlechterverteilung der Tumoren des Nervensystems bei Kindern

Bei den Erwachsenen treten alle Tumoren mit Ausnahme des Meningeoms und der intrakraniellen Neurilemmome bei Männern häufiger auf als bei Frauen.

Wie sieht es nun bei den Kindern und Jugendlichen aus?

Epidemiologische Daten zur Geschlechterverteilung bei Kindern stehen in fünf der ausgewerteten Studien zur Verfügung. Die Daten stammen aus Großbritannien, Schweden, der Tschechoslowakei und den USA. Sie umfassen 3 611 Fälle von Tumoren des Nervensystems bei Kindern. Damit liegen zu einem Anteil von 13,8 % der beschriebenen Tumoren des Nervensystems auch Angaben zur Geschlechterverteilung vor. Sie liefern Daten zu 2 609 Hirntumoren bei Kindern. Dieser Wert entspricht 13,1 % aller Fälle.

Tab. 25:

Studien zu Tumoren im Kindesalter mit Angaben zur Geschlechterverteilung

Publikation	Studien Mädchen / Jungen (0-18)	Zeitraum	ZNS	Nervensystem
BLAIR BIRCH 94	GB Manchester Tumorregister	1954 - 88	n = 828	N = 1 143
ERICSSON 78	Schweden	1958 - 74	n = 943	N = 1 251
KRAMER 83	US Philadelphia Register	1970 - 79	n = 455	N = 661
MCWHIRTER BA- DER 81	US Queensland	1973 - 79	n = 91	N = 146
PLESKO 83	Tschechoslowakei	1968 - 77	n = 292	N = 411

Sowohl bei den Hirntumoren als auch den Tumoren des peripheres Nervensystems ist ein Überwiegen des männlichen Geschlechts festzustellen. Das Verhältnis Jungen zu Mädchen beträgt **1,14 : 1** für Tumoren des zentralen Nervensystems bzw. **1,33 : 1** für Tumoren des peripheren Nervensystems sowie **1,19 : 1** für die Tumoren des gesamten Nervensystems. Dieses Ergebnis kommt bereits dadurch zustande, dass das Überwiegen der Jungen die Tumorarten mit den zahlenmäßig stärksten Anteilen bei Kindern besetzt. Das sind insbesondere die Gliome (außer Oligodendrogliom), die embryonalen Nervenzelltumoren (z. B. Medulloblastom) und das periphere Neuroblastom. Einzelne Tumorentitäten zeigen ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Statistisch beobachtet man bei Menschen unseres Kulturkreises, dass auf 100 weibliche Neugeborene 104 männliche Neugeborene kommen. Um zu vermeiden, dass Phänomene beschrieben werden, die allein durch den Geburtenüberschuss männlicher Kinder zu er-

klären wären, werden im Folgenden ausschließlich solche Unterschiede berücksichtigt, die ein Verhältnis Jungen zu Mädchen von 1,04 zu 1 übersteigen.

Darüber hinaus werden Unterschiede in der Geschlechterverteilung, die unter einer Quote 1 : 1,1 oder 1,1 zu 1 bleiben, lediglich als Trend berücksichtigt.

A) Gliome:

Bei den Gliomen ist ebenfalls ein Trend zum männlichen Geschlecht feststellbar. Bei einem Gliom, dem Oligodendrogliom, findet sich eine Gleichverteilung beider Geschlechter.

A 1) Astrozytome:

Bei den Erwachsenen sind Männer häufiger von einem Astrozytom betroffen als Frauen. Der Anteil der Männer überwiegt über den Anteil der Frauen im Verhältnis 3,0 : 2,0.

Bei den Astrozytomen Grad 1 der Kinder – pilozytisches Astrozytom und subependymales Astrozytom – bestätigt sich der festgestellte Trend zum männlichen Geschlecht. Der Anteil der Jungen überwiegt im Vergleich zum Anteil der Mädchen im Verhältnis 1,1 : 1. Die Größenordnung dieser Tumoren liegt für jedes Geschlecht im Bereich von 100 Fällen.

Bei den Astrozytomen Grad 2 sind beide Geschlechter gleich verteilt. Die Größenordnung beider Anteile liegt für diese Tumoren in der Größenordnung von über 150 Fällen.

Bei den anaplastischen Astrozytomen fällt wieder ein deutliches Überwiegen der Jungen im Verhältnis 2 : 1 auf. Die Aussagekraft der Daten ist durch die geringe Häufigkeit dieser Tumorentität bei Kindern und die damit verbundene geringere Fallzahl von jeweils 10 bzw. 5 Fällen limitiert.

Die Glioblastome sind bei beiden Geschlechtern gleich verteilt. Auch hier liegt die Fallzahl erwartungsgemäß – entsprechend der niedrigen Häufigkeit der Glioblastome bei Kindern – mit jeweils 5 Fällen sehr niedrig.

Unter den Astrozytomen bei Kindern weisen das Astrozytom Grad 2 sowie das Glioblastom keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung auf. Für das Astrozytom Grad 1 und das Glioblastom überwiegt der Anteil der Jungen, dieser Geschlechtsunterschied ist deutlich geringer ausgeprägt als im Erwachsenenalter.

A 2) Oligodendrogliome:

Diese Tumoren sind – bei einer erwartungsgemäß geringen Fallzahl von jeweils nur 5 Fällen – bei beiden Geschlechtern gleich verteilt.

A 3) Ependymome:

Bei den Ependymomen ist ein Trend zum männlichen Geschlecht festzustellen. Die Fallzahl liegt in der Größenordnung von ca. 150 Fällen.

A 4) Plexustumoren:

Bei den Plexustumoren fällt auf, dass bei den drei beschriebenen Fällen ausschließlich Jungen betroffen sind. Die Aussagekraft ist sicherlich durch die niedrige Häufigkeit dieses Tumors bei Kindern eingeschränkt.

A 5) Sonstige Gliome:

Unter den als nicht näher klassifiziert oder unbestimmt beschriebenen Gliomen sind beide Geschlechter gleich verteilt.

B) Nervenzelltumoren:

In der Gruppe der Nervenzelltumoren ist ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis 1,6 zu 1 festzustellen. Diese Gruppe schließt Tumorentitäten ein, die unterschiedliche Geschlechterverteilungen aufweisen.

B 6) Neuronale und neurogliale Mischtumoren:

Unter den neuronalen und neuroglialen Mischtumoren findet sich ein ausgeprägtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts: Von neun beschriebenen Tumoren sind acht Fälle bei Mädchen aufgetreten. Die Aussagekraft mag auch hier durch die geringe Fallzahl für diese seltene Tumorentität eingeschränkt sein.

B 7) Pinealistumoren:

Auch bei den Pinealistumoren bewegen wir uns in einer Fallzahl in der Größenordnung von zehn Fällen. Ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts im Verhältnis 1 : 2 fällt auf. Während unter den niedriggradigen Pinealomen dieses Verhältnis nur 1 : 1,2 beträgt, sind bei den beschriebenen beiden Fällen eines malignen Pinealoms ausschließ-

lich Mädchen betroffen. Insgesamt sind vier Fälle eines Pinealistumors bei Jungen und acht Fälle bei Mädchen beschrieben.

B 8) Embryonale Nervenzelltumoren:

Bei den embryonalen Nervenzelltumoren findet sich hingegen ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis 1,7 : 1. Die beschriebenen Fälle bewegen sich in der Größenordnung von über 150 bzw. über 270 Fällen, sodass dieses Ergebnis den Wert der Gruppe B maßgeblich beeinflusst.

C) Weitere Nervensystemtumoren:

In der Gruppe C ist ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts im Verhältnis 1 : 1,3 festzustellen.

C 9) Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven:

Bei den Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven überwiegt der Anteil der Mädchen im Verhältnis 1 : 1,2. Die Aussagekraft ist durch die geringe Häufigkeit dieser Tumoren bei Kindern eingeschränkt. Die Fallzahlen bewegen sich in der Größenordnung von etwa 15 Fällen. Dabei besteht die Mehrheit der beschriebenen Fälle aus Neurofibrosarkomen und malignen Schwannomen. Im Unterschied zu Erwachsenen steht bei Kindern der maligne Subtyp im Verhältnis 3 : 1 zum gutartigen Schwannom. In den vorliegenden Studien, die Angaben zur Geschlechtsverteilung der beschriebenen Tumoren machen, ist nur ein einzelner Fall eines Neurinom oder Neurofibrom Grad 1 beschrieben. Hier ist ein Junge betroffen.

C 10) Meningeome:

Auch bei den Meningeomen ist ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts im Verhältnis 1 : 1,6 festzustellen. Entsprechend der im Vergleich zu Erwachsenen niedrigen Häufigkeit dieses Tumors bei Kindern liegen die beschriebenen Fälle in der Größenordnung von 15 bzw. 25 Fällen, was die Aussagekraft etwas einschränkt. Innerhalb der Tumorentität des Meningeoms Grad 1 oder 2 bestätigt sich das Geschlechterverhältnis. Insgesamt werden nur vier Fälle eines Meningeoms Grad 3 oder 4 beschrieben; hiervon sind jeweils 2 Jungen und 2 Mädchen betroffen.

Es fällt auf, dass sich ein entgegengesetztes Bild bei den wenigen Fällen eines primären Hirnsarkoms findet. Hier überwiegt deutlich das männliche Geschlecht, vier betroffenen Jungen stehen nur zwei betroffene Mädchen gegenüber.

C 11) Sellatumoren:

Als Sellatumoren werden nur Kraniopharyngeome beschrieben. Hypophysenadenome finden sich nur in einer ausgewerteten Studie eingeschlossen, sodass keine verlässlichen Angaben zu diesem Tumor vorliegen.

Die Kraniopharyngeome zeigen wieder ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis 1,3 : 1.

D) Sonstige:

Auch unter den sonstigen, nicht vom Nerven- oder Nervenüllgewebe ausgehenden Tumoren findet sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis 1,2 : 1.

E) Retinoblastome:

Bei den beschriebenen Fällen eines Retinoblastoms überwiegen die Mädchen im Verhältnis 1 : 1,3. Die Größenordnung der beschriebenen Fälle liegt bei 150 bzw. 200 Fällen.

F) Tumoren des peripheren Nervensystems:

Der Anteil der Jungen überwiegt bei den Tumoren des peripheren Nervensystems – unter Einbeziehung des Retinoblastoms – im Verhältnis 1,3 zu 1.

F a) Periphere Neuroblastome:

Bei den peripheren Neuroblastomen zeigt sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis 1,4 zu 1. Die Größenordnung der beschriebenen Fälle liegt bei 250 bzw. 350 Fälle.

F b) Andere Tumoren des peripheren Nervensystems:

Bei den übrigen Tumoren des peripheren Nervensystems – Neuroblastome ausgenommen – findet sich ein Trend zum weiblichen Geschlecht. Die Aussagekraft ist durch die niedrigen Fallzahlen in der Größenordnung von jeweils 25 Fällen eingeschränkt.

Tab. 14:

Die Tabelle gibt eine Übersicht über das Ergebnis der ausgewerteten Studien zur Geschlechterverteilung bei Tumoren des Nervensystems im Kindesalter.

Tab. 26: Geschlechterverteilung der Tumoren des Nervensystems im Kindesalter

	♂	♀	
A. Gliome:	Gliome 787	Gliome 761	A. Gliome: Trend ♂♂
1. Astrozytom	Astroz. 499	Astroz. 486	1. Astrozytom: Trend ♂♂
(01) A. Grad 1	111	100	(1) Astrozytom Grad 1: ♂ : ♀ ≈ 1,1 : 1
(02) A. Grad 2	165	167	(2) Astrozytom Grad 2: - gleich verteilt -
(03) A. Grad 3	10	5	(3) Astrozytom Grad 3: ♂ : ♀ ≈ 2,0 : 1
(04) A. Grad 4	5	5	(4) Astrozytom Grad 4: - gleich verteilt -
(05) unklassifizierte A.	208	209	(5) unklass. Astrozytome: - gleich verteilt -
2. Oligodendrogliom			2. Oligodendrogliom: gleich verteilt
(06) O. Grad 2 oder 3	5	5	(6) O. Gr. 2 o. 3: gleich verteilt
3. Ependymom	Epend. 157	Epend. 146	3. Ependymom: Trend ♂♂
(07) E. Grad 1	2	1	
(08) E. Grad 2	0	0	
(09) E. Grad 3 oder 4	0	0	
(10) unklassifizierte E.	155	145	
4. Plexustumor	Plexus-T. 3	Plexus-T. 0	4. Plexustumor: nur ♂ betroffen
(11) PC Grad 1	0	0	
(12) PC Grad 3	3	0	
5. andere Gliome	and.Gl. 123	and.Gl. 124	5. andere Gliome: gleich verteilt
(13) unbestimmt	123	124	
B. Nervenzell-T.:	NZ-T. 280	NZ-T. 174	B. Nervenzelltumor: ♂ : ♀ ≈ 1,6 : 1
6. N. neurogl. Misch.	N NG MT 1	N NG MT 8	6. N/NG-MischTumor: ♀♀ überwiegen
(14) GZ GG Grad 1 bis 3	1	8	
7. Pinealistumoren	Pinealis 4	Pinealis 8	7. Pinealistumor: ♂ : ♀ ≈ 1 : 2,0
(15) Pin Grad 2	4	5	(15) Pinealistumor Grad 2: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,2
(16) Pin Grad 4	0	2	(16) Pinealistumor Grad 4: nur ♀♀ betroffen
(17) unklassifizierte P.	0	1	(17) unklass. Pinealistumoren: nur ♀♀ betroffen
8. Embryonale Nervenzelltumoren	embr NZ 275	embr NZ 158	8. Embryonale Nervenzelltumoren: ♂ : ♀ ≈ 1,7 : 1
(18) alle Grad 4	275	158	(18) alle Grad 4: ♂ : ♀ ≈ 1,7 : 1
C. weitere NS-T.	9. 10. 11. 36	9. 10. 11. 47	C. weitere NS-Tumor: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,3
9. Hirn-/RM-Nerven	Hirn/RM 14	Hirn/RM 17	9. Hirn-/RM-Nerven: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,2
(19) N, NF Grad 1	1	0	(19) Neurinom, Neurofibrom Grad 1: nur ♂♂ betroffen
(20) NF Grad 3	13	17	(20) Neurofibrom Grad 3: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,3
10. Meningeome	Mening. 18	Mening 28	10. Meningeom: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,6
(21) Men Grad 1 oder 2	16	26	(21) Meningeom Grad 1 oder 2: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,6
(22) Men Grad 3 oder 4	2	2	(22) Meningeom Grad 3 oder 4: - gleich verteilt -
(23) primäre Sarkome	4	2	(23) primäres Hirnsarkom: ♂ : ♀ ≈ 2,0 : 1
11. Sellatumoren			11. Sellatumoren
(24) Kraniopharyngeom	Kranioph 39	Kranioph 30	(24) Kraniopharyngeom: ♂ : ♀ ≈ 1,3 : 1
(25) Hypophysenadenom	0	0	
D. Sonstige	254	210	D. Sonstige: ♂ : ♀ ≈ 1,2 : 1
Fallzahl ZNS-Tumoren: n = 2 609	1 392	1 217	1,2 : 1
(26) Rbl Grad III	206	156	(26) Retinoblastom Grad 3: ♂ : ♀ ≈ 1 : 1,3
(27) peripheres Nbl.	342	248	(27) peripher. Neuroblastom: ♂ : ♀ ≈ 1,4 : 1
(28) andere peri. NS	25	27	(28) andere periphere NS-T.: ♀♀ überwiegen
Fallzahl PNS-Tumoren	573	431	1,3 : 1
Fallzahl insgesamt: N = 3 613	1 965	1 648	1,2 : 1

Quelle: eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallstudien

4.5 Verteilung der Tumoren des ZNS in verschiedenen Altersgruppen bei Erwachsenen

Innerhalb der ersten beiden Jahrzehnte werden bei Kindern und Jugendlichen die Tumorentitäten des Astrozytoms, Medulloblastoms und Ependymoms am häufigsten angetroffen. Auch bei den typischerweise bei Erwachsenen vorkommenden Tumoren zeigen sich wechselnde Häufigkeitsanteile in den verschiedenen Altersgruppen. Es lassen sich Tumoren des mittleren Lebensalters von Tumoren des höheren Lebensalters unterscheiden.

a) Tumoren des mittleren Lebensalters bei Erwachsenen

Als für das mittlere Lebensalter typische Tumoren gelten Astrozytome und Oligodendrogliome.

Im Unterschied zu den Kindern und Jugendlichen sind bei den Erwachsenen Astrozytome, wenn sie als Hirntumoren auftreten, meist in den Hemisphären lokalisiert, seltener in den Basalganglien oder im Hirnstamm.

Für niedriggradige Gliome liegt der Altersgipfel des bevorzugten Auftretens zwischen 25 und 45 Jahren. Im mittleren Lebensalter kann, wenn auch seltener, noch ein pilozytisches Astrozytom auftreten. Höhergradige Gliome zeigen einen Altersgipfel zwischen 45 und 55 Jahren.

Auch das Medulloblastom, ein eigentlich für das Kindesalter typischer Tumor, kommt noch mit einem Anteil von ca. 6 % vor, wenn auch meist in seiner desmoplastischen Variante.

Bei Erwachsenen häufig sind auch Hämangioblastome - diese finden sich meist im Bereich des Kleinhirns - sowie die prognostisch äußerst günstige Sonderform des myxopapillären Ependymoms, das typischerweise bei Erwachsenen und im Bereich der Cauda Equina auftritt.

b) Tumoren des höheren Lebensalters bei Erwachsenen

Unter den Gliomen stellt das Glioblastom einen für das höhere Lebensalter charakteristischen Tumor dar.

Sehr häufig findet man in diesem Alter auch sekundäre Hirntumoren metastatischen Ursprungs, da allgemein die Inzidenz der Karzinome mit steigendem Lebensalter zunimmt. Aus Gründen der intrakraniellen räumlichen Begrenztheit und ausgeprägten infrastrukturellen Spezialisierung jedes Gehirnausschnitts kann bereits eine noch nicht weit fortgeschrittene Metastasierung zu erheblichen funktionellen Ausfällen führen.

Weitere typischerweise im höheren Lebensalter auftretende Tumoren sind das Meningeom sowie das Schwannom, das im Bereich des ZNS insbesondere in Form des Akustikusneurinoms in Erscheinung tritt. Ebenfalls im höheren Lebensalter gehäuft treten Adenome der Hirnanhangsdrüse auf.

4.6 Verteilung der Tumoren des ZNS bei Kleinkindern

Die Studien, die epidemiologischen Daten zu Tumoren bei Kindern innerhalb der ersten beiden Lebensjahre liefern, sind unten zusammengestellt. Die Daten stammen aus Großbritannien, Australien, den USA, Kanada, Japan, Frankreich, Italien, Österreich und Deutschland.

Sie umfassen 963 Fälle von Tumoren des gesamten Nervensystems, die bei Kindern innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufgetreten sind. Im Einzelnen liefern sie Daten zu 509 Hirntumoren bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr sowie zu 111 Tumoren des peripheren Nervensystems einschließlich Retinoblastomen.

Tab. 27: Studien zu Tumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten

Publikation	Studienkollektive	Zeitraum	ZNS	Nervens.	ges.
BADER MILLER 79	US Third Nat. Cancer Survey	1969 - 71	n = 15	N = 99	196
BLAIR BIRCH 94	GB Manchester Tumor Reg.	1954 - 88	n = 41	N = 129	129
KUMAR 90 BLAIR 94	GB Manchester Tumor Reg.	1953 - 88	n = 93	N = 181	203
MCWIRTHER BACON 81	US Queensland	1973 - 79	n = 12	N = 25	41
SATO 75	JPN Tokio Universität	1933 - 73	n = 10	N = 10	20
ASSAI 89	US Toronto	1975 - 86	n = 41		
ELLAMS 86	D Uniklinik Gießen	1952 - 85	n = 12		
FARWELL 78	US Connecticut Tumor Reg.	1935 - 74	n = 54		
FESSARD 86	F Paris Hospital	1947 - 64	n = 66		
GALASSI 89	I Bellaria Hospital Bologna	1970 - 88	n = 28		
HADDAD 91	US Iowa Universität	1977 - 87	n = 22		
MATSON 64	US Harvard Universität	1930 - 60	n = 116		
MÉLOCHE 64	CAN Montreal	1953 - 63	n = 6		
RUSSELL ELLIS 33	GB London Hospital	?	n = 3		
SAKAMOTO 86	JPN Kobe Hospital	1970 - 85	n = 18		
SIMPSON 68	AUS Adelaide	1953 - 66	n = 20		
JELLINGER SEITELB. 70	AUT Wien	1939 - 70	n = 19		

Die Studien zu Tumoren bei Kindern und Jugendlichen umfassen um den Faktor 25 mehr Daten als die Studien zu Tumoren innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.

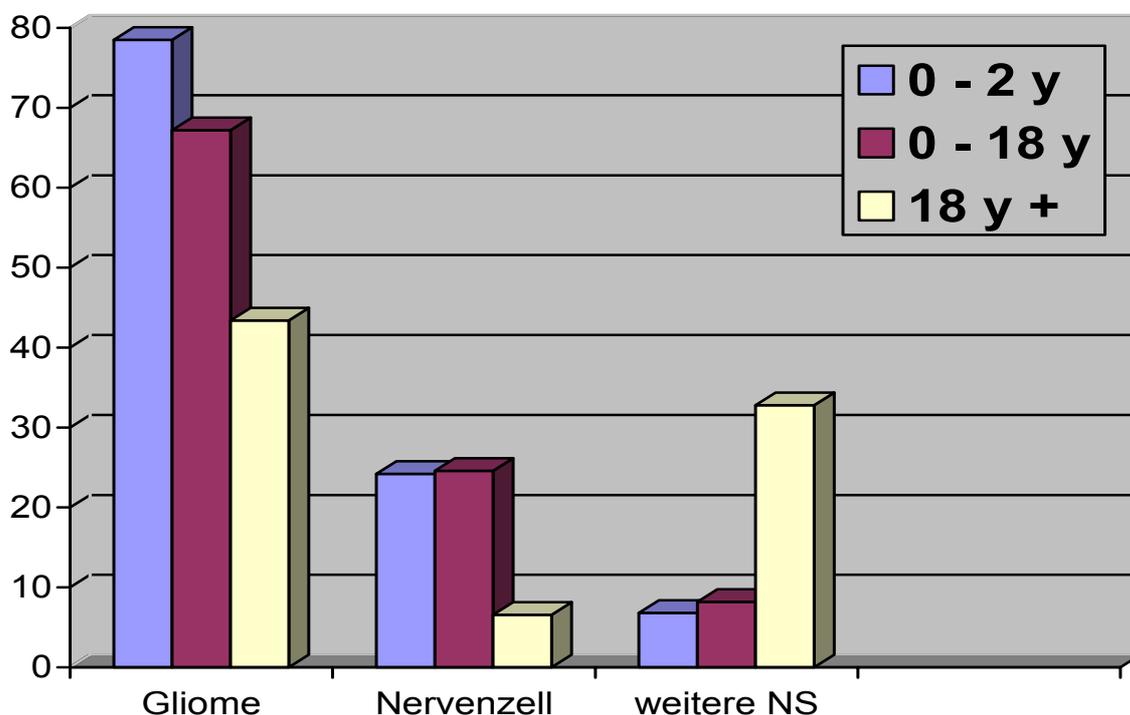
A) Gliome

Gliome sind die häufigsten Tumoren in der Gruppe der Kleinkinder, ihr Anteil liegt bei 78.4 %. Bei den Tumoren des Kindesalters – 1. bis 18. Lebensjahr – entfällt noch immer der Hauptanteil der zentralnervösen Tumoren auf die Gliome, sein Wert liegt niedriger bei 67.2 %.

Im Erwachsenenalter nimmt der Anteil der Gliome noch weiter ab auf 43,4 %.

Im Gegenzug haben im Erwachsenenalter die Neurinome, Neurofibrome, Meningeome und Kraniopharyngeome einen viel höheren Anteil an allen Tumoren als im Kindesalter. Der Wert liegt bei 32,8 %.

**Abb. 1: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
Anteil der Gliome, Nervenzelltumoren und weiteren Nervensystemtumoren
in verschiedenen Altersklassen:
bei Kleinkindern, im Kindesalter, bei Erwachsenen**



A 1) Astrozytom

Die Verteilung der Gliome auf die einzelnen histologischen Tumorentitäten weist grundlegende Unterschiede auf: Bei den Kleinkindern beträgt der Anteil der Astrozytome lediglich 37.5 % gegenüber 45.9 % in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen.

Der Anteil des pilozytischen oder subependymalen Astrozytoms Grad 1, in der Gruppe der Kleinkinder mit 12.2 % vertreten, liegt bei Kindern und Jugendlichen etwa in derselben Größenordnung (11.0 %).

Beim sogenannten "N. Opticus", dem Sehnerv, handelt es sich bekanntlich um einen Tractus (eine zentrale Bahn), keinen Nerv, erkennbar an der Einbettung der Axone in Glia. Innerhalb dieser Glia kommt es gelegentlich zum Auftreten eines pilozytischen Astrozytoms, das man dann auch als Opticusgliom bezeichnet. Die pilozytischen Astrozytome an dieser Stelle machen bei Kindern und Jugendlichen 0.04 % der ZNS-Tumoren aus, bei Kleinkindern 0.1 %.

Die Häufigkeit malignerer Verlaufsformen des Astrozytoms werden im Kindesalter deutlich häufiger. Der Anteil der Astrozytome Grad 2 beträgt bei den Kleinkindern nur 17,0 %. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen ist der Anteil dieses Tumors fast um den Faktor 2 größer (29,2 %). Der Anteil der Astrozytome Grad 3 beträgt bei den Kleinkindern 1,9 % und liegt bei den Tumoren des Kindesalters sogar um den Faktor 3 höher (5,7 %).

Der Anteil der Glioblastome liegt bei den Kleinkindern mit 5,2 % in derselben Größenordnung wie ihr Anteil bei Kindern und Jugendlichen (5,7 %). Bei Erwachsenen ist der Anteil des Glioblastoms fast um den Faktor 4 höher.

A 2) Oligodendrogliom

Oligodendrogliome sind mit 0.6 % bzw. 0.7 % in beiden Gruppen gleichermaßen selten. Bei den Erwachsenen liegt der Anteil dieses Tumors um den Faktor 10 höher.

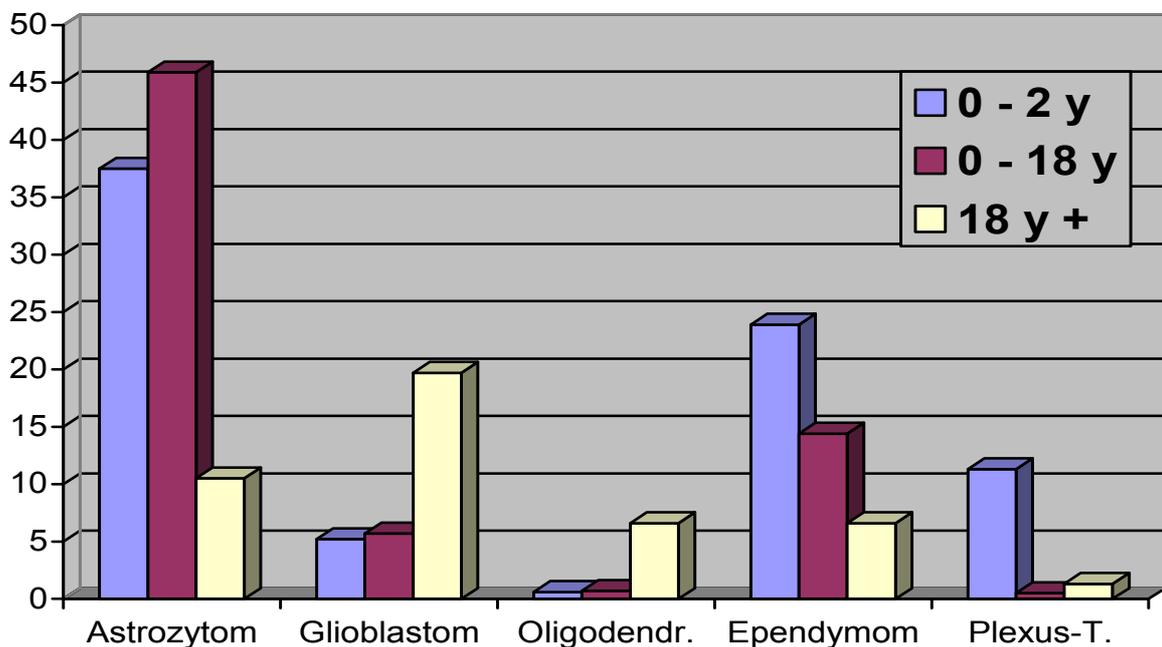
A 3) Ependymom

Das Ependymom ist in der Altersgruppe der Kleinkinder mit einem Anteil von 23,9 % deutlich häufiger als in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen (14,4 %). Im Erwachsenenalter nimmt die Häufigkeit dieses Tumors noch weiter ab. Der Anteil der Ependymome bei Erwachsenen liegt nur noch bei 6,6 %.

A 4) Plexustumor

Die nächste Tumorentität, der Plexus-Choroideus-Tumor, weist in der Gruppe der Kleinkinder einen relativ hohen Anteil von 11,3 % auf. Die Häufigkeit dieses Tumors nimmt im späteren Kindesalter ab auf einen Wert von 0,5 % und liegt im Erwachsenenalter bei 1,3 %. Dieser Tumor ist demnach in den ersten beiden Lebensjahren etwa um den Faktor 10 häufiger als im Erwachsenenalter.

Abb. 2: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
Anteil der einzelnen Gliome bei Kleinkindern, im Kindesalter, bei Erwachsenen



B) Nervenzelltumoren

Bei den Tumoren des Kindesalters - 1. bis 18. Lebensjahr - liegt der Anteil der Nervenzelltumoren bei 24,6 %. In der Gruppe der Kleinkinder ist der Anteil der Nervenzelltumoren nahezu gleich hoch und liegt bei 24,6 %.

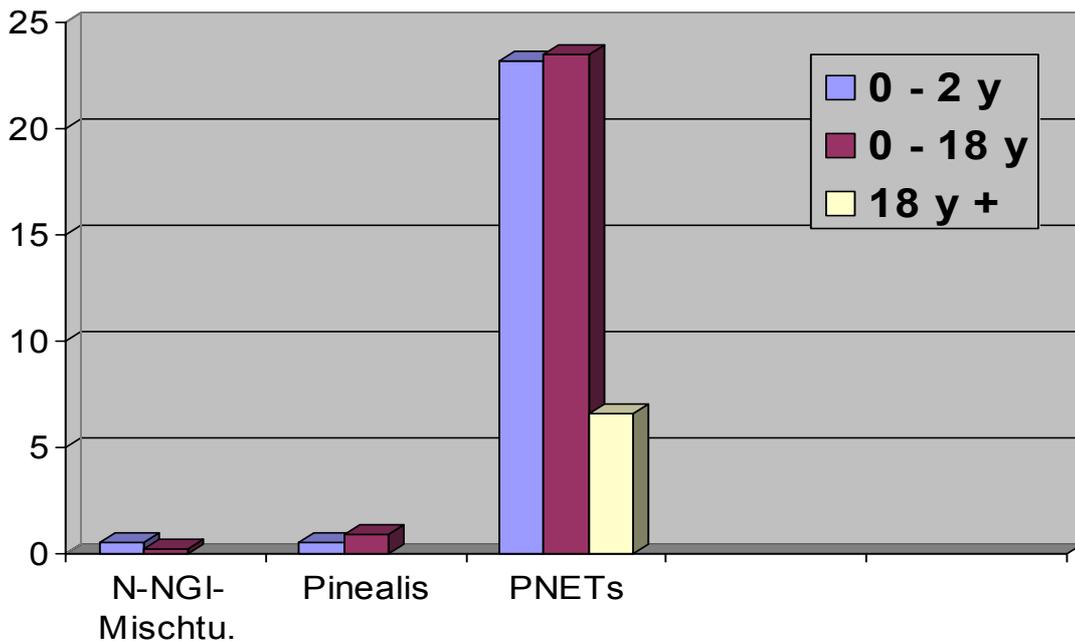
B 6) Neuronale und neurogliale Mischtumoren

Dieser Tumor wird nur in zwei Fällen von Tumoren der ersten beiden Lebensjahre beschrieben. Vergleichende Aussagen zur Häufigkeit dieser Tumoren lassen sich anhand der kleinen Zahlen nicht ableiten.

B 7) Pinealstumoren

Dieser Tumor wird ebenfalls nur in zwei Fällen von Tumoren der ersten beiden Lebensjahre beschrieben. Vergleichende Aussagen zur Häufigkeit lassen sich daher anhand der kleinen Zahlen auch für diesen Tumor nicht ableiten.

Abb. 3: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
Anteil der einzelnen Nervenzelltumoren in verschiedenen Altersklassen



B 8) Embryonale Nervenzelltumoren

Der Anteil der embryonalen Nervenzelltumoren liegt bei den innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftretenden Tumoren nahezu bei dem gleichen Wert wie bei den Tumoren, die bis zum 18. Lebensjahr auftreten (23,2 % bzw. 23,5 %).

Innerhalb der Gruppe der embryonalen Nervenzelltumoren treten bei Kindern das Medulloepitheliom und das zentrale Neuroblastom sehr selten auf. Die Anteile dieser beiden Tumoren sind innerhalb der ersten beiden Lebensjahre wesentlich höher: Bei Kleinkindern weist das Medulloepitheliom eine Häufigkeit von 0.7 % auf - gegenüber einem Wert von 0.1 % in der Gruppe der Tumoren bis zum 18. Lebensjahr. Der Anteil des zentralen Neuroblastoms erreicht bei den Tumoren, die bis zum 2. Lebensjahr auftreten, einen Anteil von 0.7 %. Der Wert bei den Tumoren, die bis zum 18. Lebensjahr auftreten, liegt dagegen nur bei 0.2 %.

Möglicherweise zeigen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftretende Medulloblastome ebenfalls einen prognostisch ungünstigeren Verlauf. Allen und Epstein haben in

New York den klinischen Verlauf eines Medulloblastoms bei Kindern mit einem Durchschnittsalter von 4 Jahren mit dem Verlauf bei älteren Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 10 Jahren verglichen. Sie konnten eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit dafür nachweisen, dass die Gruppe der jüngeren Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein disseminiertes Krankheitsbild aufweist. Auch die Überlebenszeit nach Diagnosestellung ist für die Gruppe der jüngeren Kinder signifikant verkürzt, sie beträgt durchschnittlich nur 12 Monate. Während in der Gruppe der älteren Kinder ein lokales Tumorrezidiv die häufigste Todesursache darstellt, ist es in der Gruppe der jüngeren Kinder entweder die disseminierte Erkrankung selbst oder die Entwicklung einer Septikämie unter der chemotherapeutischen Behandlung. Mit Abstand die schlechteste Prognose innerhalb der Gruppe der jüngeren Kinder haben dabei Kinder unter 2 Jahren. (ALLEN EPSTEIN 82)

Bei den Tumoren, die im Erwachsenenalter auftreten, sinkt der Anteil der embryonalen Nervenzelltumoren etwa um den Faktor 4 auf 6,6 % (GOLD 82).

C) Weitere Nervensystemtumoren

Bei den Tumoren des Kindesalters – 1. bis 18. Lebensjahr – beträgt der Anteil der Neurinome und Neurofibrome, der Meningeome, primären Hirnsarkome und der Tumoren der Sellaregion bei 8,2 %. In der Gruppe der Kleinkinder ist der Anteil dieser Tumoren etwas niedriger und liegt bei 6,8 %.

C 9) Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven

Neurinome und Neurofibrome Grad 1 machen bei Erwachsenen einen Anteil von 10,5 % an allen Tumoren des zentralen Nervensystems aus.

Bei Kindern treten diese Tumoren sehr selten auf, ihr Anteil liegt in der Gruppe der Tumoren, die bis zum 18. Lebensjahr auftreten, bei unter 0,1 %, und umfasst 26 beschriebene Fälle. In den vorliegenden Studien zu Tumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten, wird kein Fall eines solchen Tumors beschrieben.

Neurofibrome Grad 3 treten bei Kindern um den Faktor 5 häufiger auf. Ihr Anteil beträgt 0,3 % und umfasst 145 beschriebene Fälle. In den Studien zu Tumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten, wird ein einziger Fall eines Neurofibroms Grad 3 beschrieben.

C 10) Meningeome

Der Anteil der Meningeome, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten, liegt mit 3,6 % deutlich höher als der Anteil der Meningeome bei den Tumoren, die bis zum 18. Lebensjahr auftreten (1,4 %). Bei den Meningeomen ist also von einem zweigipfligen Verlauf der Inzidenzalterskurve auszugehen – mit einem niedrigeren Gipfel im Kleinkindesalter und einem deutlicher ausgeprägten zweiten Gipfel im höheren Lebensalter.

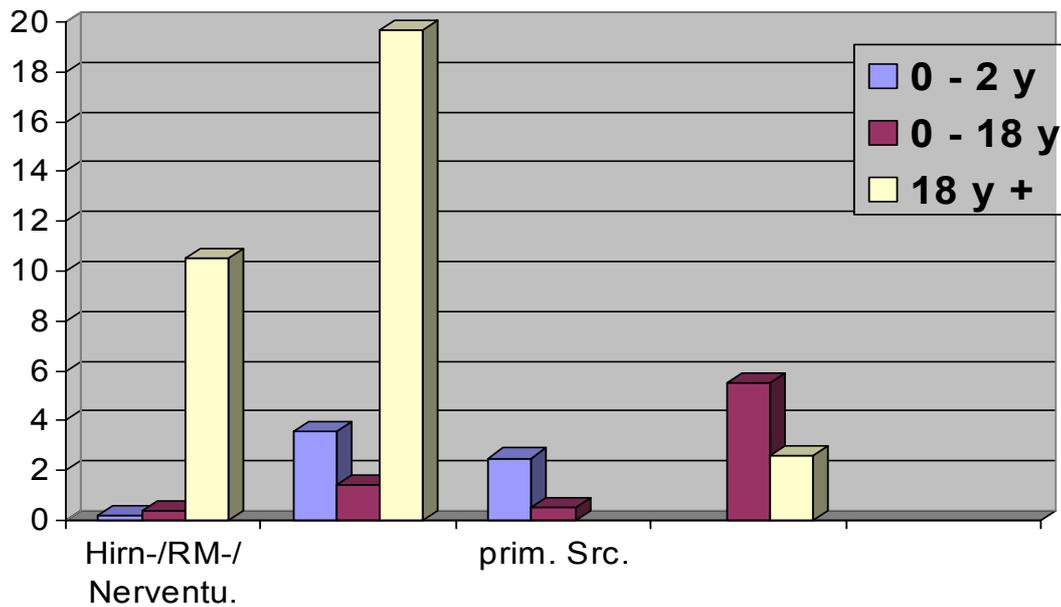
In der Mehrzahl der Fälle wird bei Kleinkindern ein Meningeom Grad 1 oder 2 beschrieben. Die Darstellung eines Meningeoms Grad 3 oder 4 findet sich unter den Tumoren der ersten beiden Lebensjahre nur in einem einzigen Fall. In den Studien zu Tumoren im Kindesalter werden in über 90 % der Fälle ebenfalls niedriggradige Meningeome beschrieben. Ihr Anteil umfasst 206 beschriebene Fälle. Daneben werden auch 25 Fälle eines Meningeoms Grad 3 oder 4 beschrieben. Anhand der kleinen Zahlen, die zu Tumoren der ersten beiden Lebensjahre vorliegen, scheint sich eine geringere Häufigkeit hochgradig malignerer Meningeome bei Kleinkindern abzuzeichnen.

Der Anteil der primären Hirnsarkome liegt mit 2,5 % bei den Tumoren des Kleinkindesalters um den Faktor 5 höher als in der Gruppe der Tumoren, die bis zum 18. Lebensjahr auftreten (2,5 %).

C 11) Tumoren der Sellaregion

In der Gruppe der Tumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten, werden nur jeweils ein Fall eines Kraniopharyngeoms sowie ein Fall eines Hypophysenadenoms beschrieben. Vergleichende Aussagen zur Häufigkeit lassen sich daher anhand der kleinen Zahlen für diese beiden Tumoren nicht ableiten.

Abb. 4: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
Anteil der weiteren Nervensystemtumoren in verschiedenen Altersklassen



Tab. 28:
Tumoren des gesamten Nervensystems im Alter bis 2 Jahre und im Kindesalter

	Kleinkinder bis 2 Jahre		Kinder bis 18 Jahre	
Anzahl der Tumoren des ZNS aus Studien "gesamtes NS"	155	35,4 %	6 998.	64,9 %
D. Sonstige:	25	(5,4 %)	2 068	(19,2 %)
E. Retinoblastome	110	25,1 %	1 165	10,8 %
F. periphere Nervensystemtumoren	173	39,5 %		24,3 %
peripheres Neuroblastom	173	39,5 %	2 403	22,3 %
andere Tumoren des peripheren Nervensystems	0	--- %	220	2,0 %
Fallzahl NS-Tumoren gesamt:	438	100 %	10 786	100 %
alle Tumoren:	463		12 854	

Tab. 29

Die Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der Häufigkeitsanteile für Tumoren des zentralen Nervensystems in den Studien zu Tumoren der ersten beiden Lebensjahre, zu den Tumoren, die bei Kindern bis zum 18. Lebensjahr auftreten, sowie zu den Tumoren des Erwachsenenalters.

Tab. 29: Tumoren des ZNS im Alter bis 2 Jahre, im Kindes- u. im Erwachsenenalter

	Kleinkinder bis 2 Jahre	Kinder bis 18 Jahre	Erwachsene 19 Jahre +
Anzahl der Tumoren des ZNS	439	16 135.	
A. Gliome:	78,3 %	67,2 %	43,4 %
1. Astrozytom	37,5 %	45,9 %	10,5 %
Astrozytom Grad 1	38 P. 12,2 %	736 P. 11,0 %	
Astrozytom Grad 2	53 P. 17,0 %	1 968 P. 29,2 %	
Astrozytom Grad 3	6 P. 1,9 %	388 P. 5,7 %	
	35 P. .	3 748 P. .	
Astrozytom Grad IV Glioblastom	16 P. 5,2 %	391 P. 5,7 %	19,7 %
2. Oligodendrogliom	2 P. 0,6 %	104 P. 0,7 %	6,6 %
3. Ependymom	23,9 %	14,4 %	6,6 %
Ependymom Grad 1	0 P.	12 P.	
Ependymom Grad 2	1 P.	133 P.	
Ependymom Grad 3	3 P.	108 P.	
	79 P.	1 757 P.	
4. Plexus-Tumor	11,3 %	0,5 %	1,3 %
Plexus-Choroideus-Tumor Grad 1	36 P. 8,2 %	58 P. 0,46 %	
Plexus-Choroideus-Tumor Grad 3	3 P. 0,7 %	4 P. 0,04 %	
unbestimmte Gliome	31 P. .	1 429 P. .	
B. Nervenzell-T.:	24,2 %	24,6 %	
6. Neuronale neurogliale Mischtumoren	2 P. 0,5 %	33 P. 0,2 %	- ? -
7. Pinealistumoren	0,5 %	0,9 %	- ? -
Pinealistumor Grad 2	0 P.	9 P. 0,3 %	
Pinealistumor Grad 4	1 P.	16 P. 0,6 %	
	1 P.	115 P. .	
8. Embryonale Nervenzelltumoren	102 P. 23,2 %	3 790 P. 23,5 %	6,6 %
C. weitere Nervensystemtumoren	6,8 %	8,2 %	
9. Tumoren der Hirn- und RM-Nerven	0,2 %	0,4 %	
Neurinom, Neurofibrom Grad 1	0 P.	26 P. 0,1 %	10,5 %
Neurofibrom Grad 3	1 P.	145 P. 0,3 %	- ? -
10. Meningeome	3,6 %	1,4 %	19,7 %
Meningeom Grad 1 oder 2	15 P. 3,4 %	206 P. 1,3 %	
Meningeom Grad 3 oder 4	1 P. .	25 P. 0,1 %	
primäre Hirnsarkome	11 P. 2,5 %	90 P. 0,5 %	- ? -
11. Sellatumoren			
Kraniopharyngeom	1 P.	822 P. 5,5 %	2,6 %
Hypophysenadenom	1 P.	62 P. 0,4 %	10,0 %
D. Sonstige:	70	3 353	
Fallzahl der Hirntumoren gesamt:	509	16 135	

Quelle: eigene Zusammenstellung aus den vorgenannten Tumorregistern und großen Fallserien

E) Retinoblastom

Die Retinoblastome sind mit einem Anteil von über 25 % mehr als doppelt so häufig wie in der Gruppe der Kinder bis zum 18. Lebensjahr (10,8 %).

F) Peripheres Neuroblastom

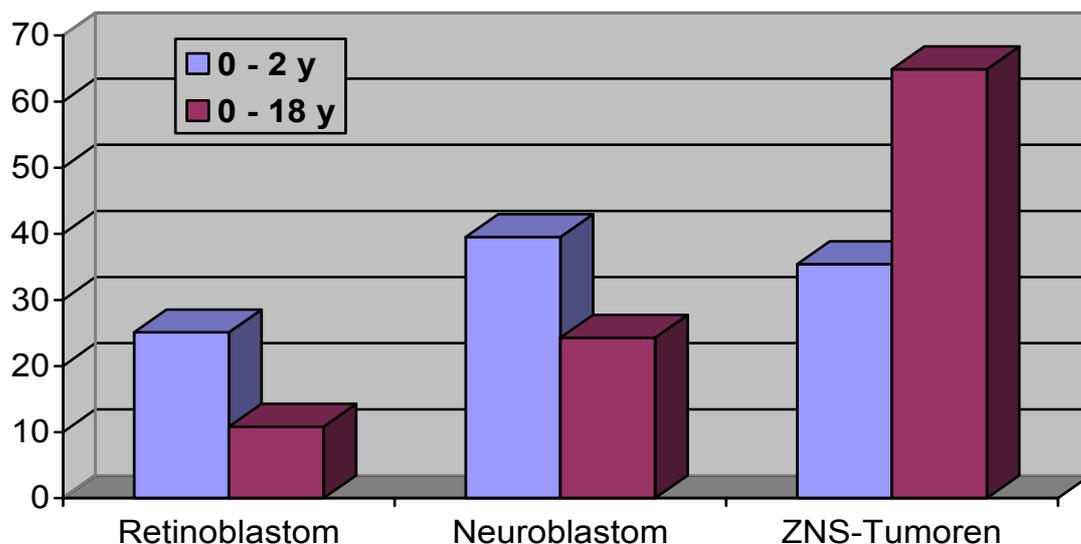
Auch der Anteil der Neuroblastome liegt mit 39,5 % deutlich höher als in der Vergleichsgruppe der im Kindesalter auftretenden Neuroblastome (22,3 %).

Zu anderen Tumoren des peripheren Nervensystems als das Neuroblastom lassen die vorliegenden Studien keine Rückschlüsse zu, da keine derartigen Fälle beschrieben werden. Auch in der Gruppe der Kinder bis zum 18. Lebensjahr ist der Anteil dieser Tumoren mit 2 % sehr gering.

Das Neuroblastom ist der häufigste Tumor des Kleinkindesalters, gefolgt vom Retinoblastom.

Die erhöhte Häufigkeit der Retinoblastome und Neuroblastome in der Gruppe der Kleinkinder verringert den Anteil der bis zum 2. Lebensjahr auftretenden intrakraniellen Tumoren deutlich von 64,9 % für Tumoren bis zum 18. Lebensjahr auf einen Wert von 35,4 % für Tumoren im Kleinkindesalter.

Abb. 5: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
Anteile von Retinoblastom, Neuroblastom und Hirntumoren innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im Vergleich zum Auftreten im Kindesalter



4.7 Häufigkeit des Auftretens von Hirntumoren im Kleinkindesalter

Aufgrund der kleinen Fallzahl erscheinen die vorliegenden Daten zu Hirntumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten, für Angaben zur Häufigkeit ihres Auftretens im Vergleich zu den Hirntumoren im gesamten Kindesalter nicht belastbar genug zu sein.

Die niedrigsten Angaben in der Literatur liegen bei 0,5 bis 1,5 % aller Hirntumoren im Kindesalter (WAKAI 84) und erreichen einen Spitzenwert von 22,5 % unter 100 konsekutiven Fällen, die im Kobe Children's Hospital in Japan zwischen 1970 und 1985 behandelt wurden (SAKAMOTO 86).

Beide Arbeiten überblicken einen vergleichbaren Zeitraum. Diese Unterschiede lassen sich daher nicht etwa durch fortgeschrittenere technische Möglichkeiten einer frühen Diagnostik der Tumoren bereits bei jüngeren Kindern erklären.

4.8 Relative Häufigkeit der Tumorerkrankungen des ersten Lebensjahres

Betrachtet man systematische Zusammenstellungen der pathologischen Befunde aller Tumoren, die innerhalb des ersten Lebensjahres auftreten – z. B. in den Arbeiten von Cushing, aber auch in den systematischen Tumorregistern – so rutscht der Anteil des Neuroblastoms, das innerhalb der Tumoren des Nervensystems einen Anteil von 67,3 % ausgemacht hatte, innerhalb aller Tumoren zurück auf etwa 28 % bis 34,2 %.

Die Tumoren des ZNS machen insgesamt sogar nur 7,7 % aus und sind damit seltener als das Retinoblastom, das in diesem Alter in den Studien mit einem Anteil von 8,7 % an allen Tumoren am häufigsten vertreten ist.

Im SEER-Tumorregister finden sich in den Angaben für das erste Lebensjahr Hirntumoren überrepräsentiert mit 13 % bzw. Retinoblastome mit einem Anteil von nur 12 % unterrepräsentiert.

Den größten Anteil an den 13 % Hirntumoren des SEER Tumorregisters stellen die Gliome dar mit 9 %.

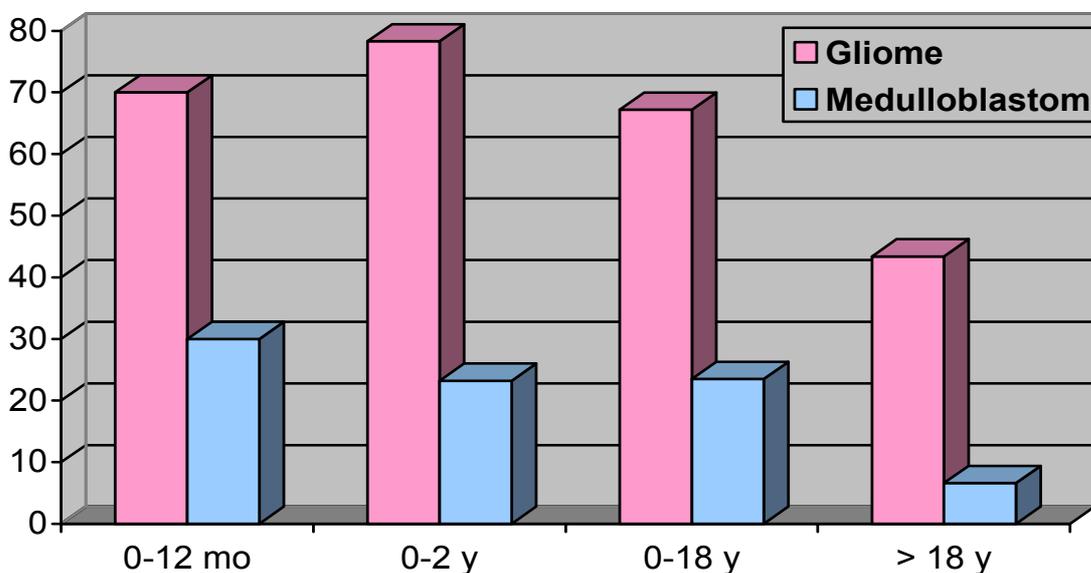
Gliome treten damit bereits im ersten Lebensjahr deutlich häufiger auf als embryonale Nervenzelltumoren, deren Anteil in dieser Zeit nur 4 % beträgt.

Im Vergleich zu den Gliomen liegt der Anteil der Medulloblastome im Laufe des ersten Lebensjahres im Verhältnis 7 : 3 und damit relativ am höchsten. Bereits im zweiten Lebens-

jahr hat der Anteil der Gliome weiter zugenommen, der Anteil der Medulloblastome abgenommen. Die Medulloblastome stabilisieren sich auf diesem Wert, bis ihr Anteil mit Erreichen des Erwachsenenalters deutlich absinkt auf nur noch 6,6 %.

Die Gliome haben ihren höchsten Anteil im zweiten Lebensjahr erreicht (**Abb. 6**). Ihr Anteil entwickelt sich danach immer weiter abnehmend zugunsten der weiteren Tumoren des Nervensystems, denen z. B. die Meningeome angehören.

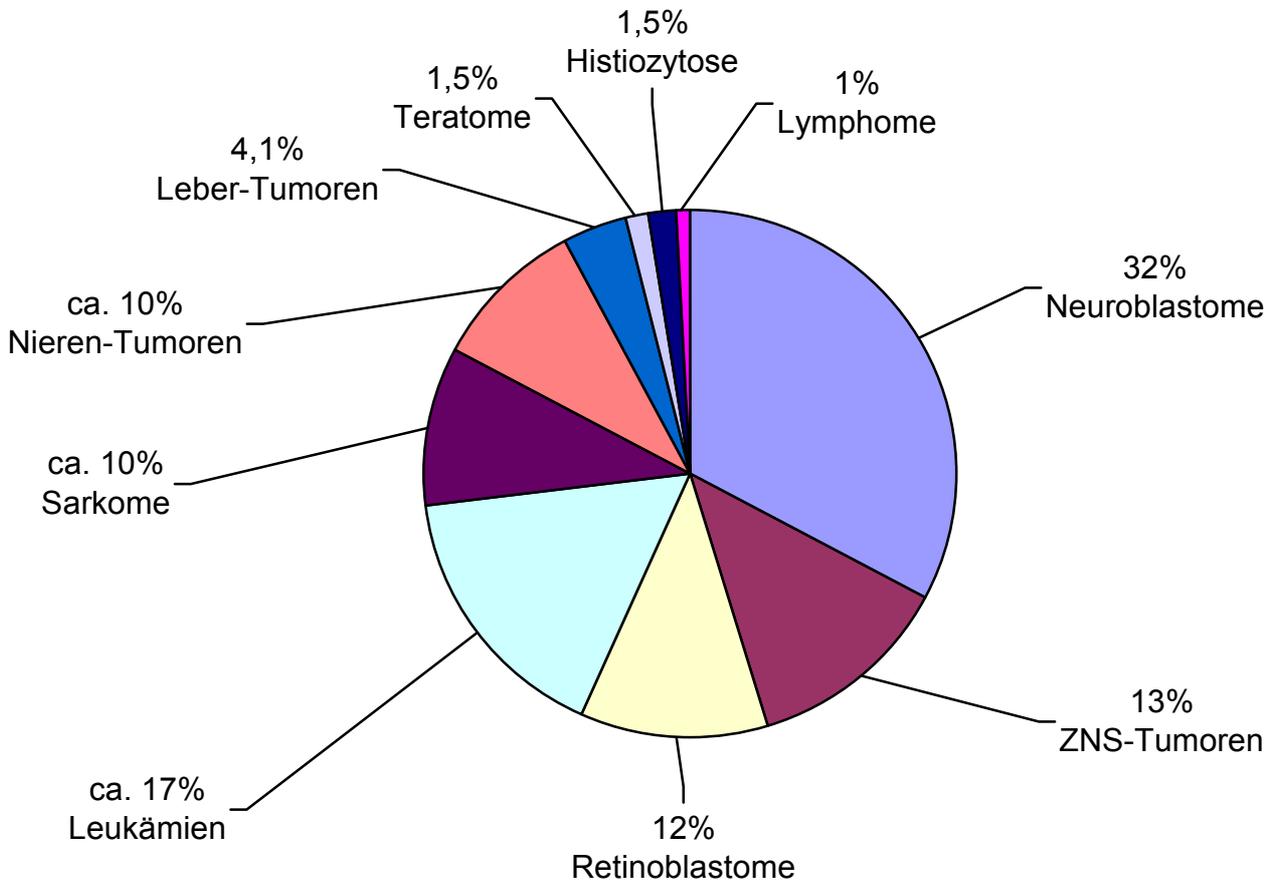
**Abb. 6: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
Dynamik der Anteile der Gliome und des Medulloblastoms im ersten Lebensjahr, innerhalb der ersten beiden Lebensjahre, im Kindesalter und bei Erwachsenen**



Häufig - und im klinischen Verlauf besonders ungünstig - ist im ersten Lebensjahr das Auftreten von Leukämien, die einen Anteil von etwa 17 % bis 17,4 % an allen Tumoren des ersten Lebensjahres aufweisen. Lymphome haben im ersten Lebensjahr dagegen nur einen Anteil von 1,0 %.

Häufig treten auch maligne Weichteiltumoren und Sarkome auf, ihr Anteil beträgt 9,7 % bis 10,7 %. Der Anteil der Wilms' Tumoren der Niere und der mesoblastischen Nephrome liegt bei 9 % bis 10,7 %. Ein Anteil von 4,1 % entfällt auf Hepatoblastome und hepatozelluläre Karzinome. Die Histiozytosis X hat eine Häufigkeit von 1,5 %, ebenfalls ein Anteil von 1,5 % entfällt auf Teratome.

**Abb. 7: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien
relative Häufigkeit der innerhalb des ersten Lebensjahres auftretenden Tumoren**



4.9 Angeborene Hirntumoren

Als angeborene Tumoren gelten Tumoren, die bis zum 30. Lebensjahr diagnostiziert werden. Unter allen Hirntumoren, die im Kindesalter bis zum 16. Lebensjahr auftreten, machen angeborene Hirntumoren einen Anteil von 7,8 % aus (JELLINGER 73).

Innerhalb der angeborenen Tumoren treten dagegen Tumoren des ZNS mit einem Anteil von 1,6 % sehr selten als angeborene Tumoren auf. Die häufigste bei Neugeborenen auftretenden Hirntumorart sind Teratome (CRADE 82).

Angeborene Neuroblastome machen dagegen mit einem Anteil von 52,5 % über die Hälfte der angeborenen Tumoren aus!

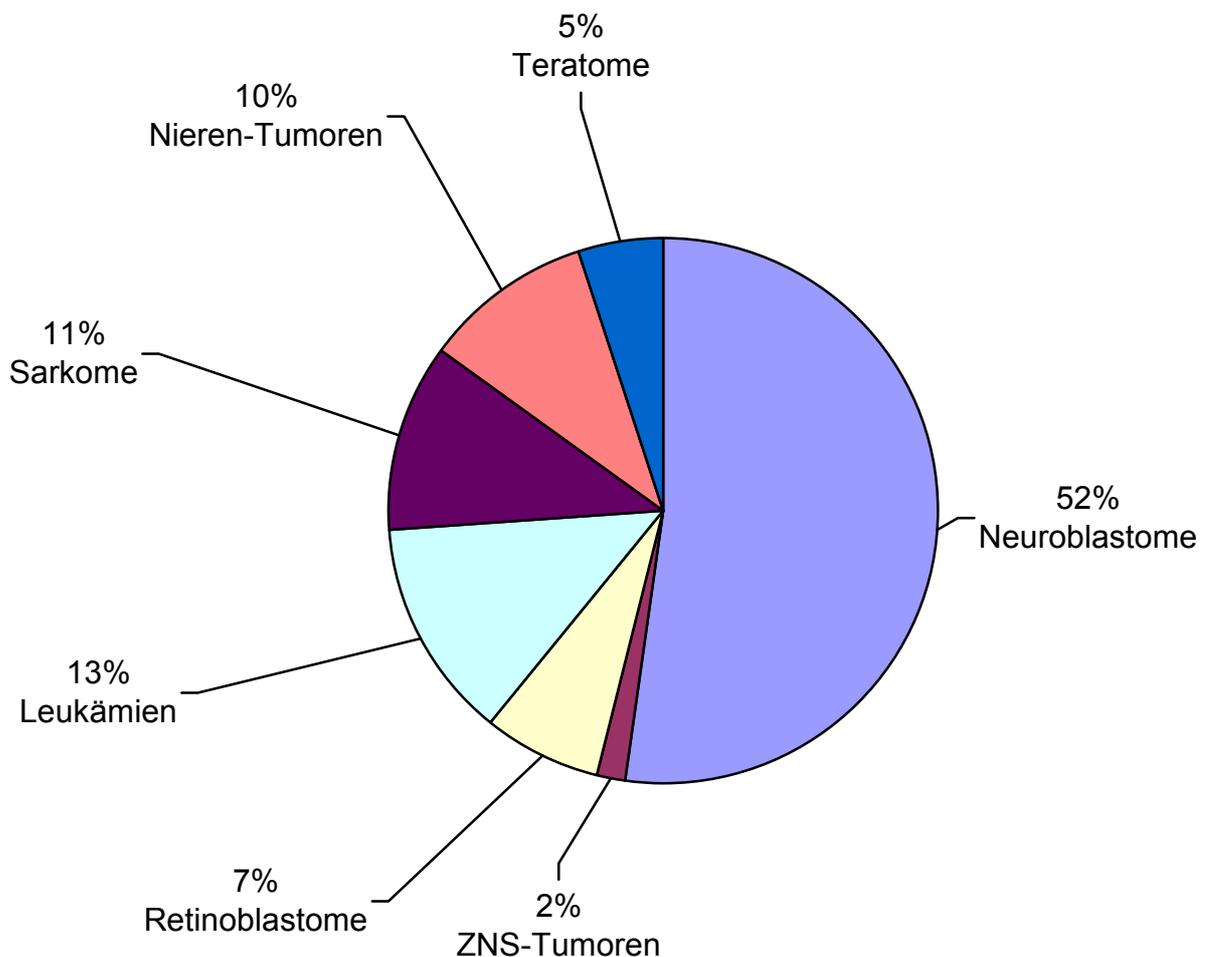
Neuroblastome stellen den häufigsten Tumor des Kleinkindesalters dar. Ihr Anteil an allen Tumoren innerhalb des ersten Lebensjahres beträgt nur 28 % bis 34,2 %, innerhalb der

ersten beiden Lebensjahre 39,5 %. Unter den Tumoren des gesamten Kindesalters ist das Neuroblastom nur noch mit einem Anteil von 7,8 % vertreten.

Dieser niedrige Wert spiegelt die besondere Altersdynamik im Auftreten des Neuroblastoms wider: Ein Drittel aller Tumoren tritt innerhalb des ersten Lebensjahres auf. Insgesamt 90 % der Neuroblastome haben sich bis zum fünften Lebensjahr manifestiert.

Angeborene Retinoblastome sind gemäß einiger Autoren äußerst selten. Möglicherweise sind Retinoblastome in den veröffentlichten Studien unterrepräsentiert. Ihre Häufigkeit wird in einer Quelle mit einer Rate von 7 % der angeborenen Tumoren als der häufigste bösartige Tumor bei Neugeborenen angegeben (BERTOLONE 77). Häufig sind bei Neugeborenen angeborene Leukämien (13.1 %), angeborene Sarkome (11.5 %) und angeborene Wilms-Tumoren (9.8 %). Die angeborenen Teratome haben einen Anteil von 4.9 %, angeborene Karzinome einen Anteil von 3.3 % und angeborene Lymphome einen Anteil von 1.6 %.

Abb. 8: Eigene Daten - errechnet aus den vorgenannten Studien relative Häufigkeit angeborener Tumoren



Zu angeborenen Hirntumoren wurden aufgrund der systematischen Literaturrecherche – neben zahlreichen Einzelfalldarstellungen – drei systematische Fallübersichten identifiziert, die trotz Beobachtungszeiträumen in der Größenordnung von mindestens 15 Jahren nur wenige Fälle beschreiben, in denen ein Hirntumor innerhalb des ersten Lebensmonats diagnostiziert wurde: Die systematische Studie aus Italien beschreibt sechs Fälle über einen Zeitraum von 18 Jahren (GALASSI 89). Eine systematische Studie aus Deutschland beschreibt vier Fälle eines angeborenen Hirntumors über einen Zeitraum von mehr als dreißig Jahren (ELLAMS 86). Die dritte systematische Studie aus Japan beschreibt drei Fälle eines angeborenen Hirntumors über einen Zeitraum von 15 Jahren (SAKAMOTO 86).

Drei Fallserien listen angeborene Tumoren auf: Eine Fallserie aus den USA beschreibt klinische Beobachtungen (GALE 82). Die anderen Fälle aus den USA stammen aus dem US-Tumorregister der Jahre 1969 bis 1971 (BADER MILLER 79). Eine Fallserie stammt aus Japan (TAKAKU 78).

Darüber hinaus beschreiben mehrere Einzelfallstudien einen angeborenen Hirntumor als mögliche Ursache einer Totgeburt. Die erste Beschreibung stammt bereits aus den 30er Jahren (RUSSELL 33). Zu angeborenen Tumoren des Nervensystems (BOLANDE 76, CHUNG 98, CRADE 82, MOPPETT 99, RUSSELL 33, SAUERBREI 83, SHIAMURA 2003, STRASSBURG 84, TAN 2002, WEICH 83) gibt es eine Vielzahl von Belegen, dass der Zeitpunkt der Tumorentstehung in der frühesten Phase des Lebens liegt und diese Tumoren vorgeburtlichen Ursprungs sind (KAPUR 92, SHANKLIN 69, QURESHI 94).

Im Kindesalter auftretende Tumoren des peripheren Nervensystems treten häufig in Kombination mit schwerwiegenden Entwicklungsstörungen weiterer Organe auf (BARBET 82, BERRY 70, FLORE-NAVA 2000, FRYNS 82, INOUE 2002, KOBAYASHI 68, MILLER 68, SY 68). Ein Anteil von 35 % der Kinder, die im Laufe ihres Lebens an einem Neuroblastom erkranken, weisen auch angeborene Organfehlbildungen auf (HOLZER 2002).

Bei angeborenen Neuroblastomen treten insbesondere Fehlbildungen des Herzens oder der großen Gefäße auf (ASHLEY 69, BECKWITH 63, BECKWITH 89, BELLAH 89, CHATTEN 67, COTTERIL 2000, DOURAIN 80, FISCHER 83, FRIEDMAN 98, HERMAN 99, HOLZER 2002, KIRBY 90, LAUG 78, LEVY 93, McELHINNEY 97, MEDART 74, MONTE 85, PATRONE 90, ROSTI 96, ROSTI 99, REISMAN 66, ROSTI 96, VOISIN 92, WEINBLATT 83, WELLS 40). Bei 30 % dieser bei einem Neuroblastom auftretenden Herzfehlbildungen liegt die Ursache in einem fehlerhaften Einwandern von Zellen der embryonalen Neuralleiste (BELLAH 89).

► Hypothese:

Sind Phänomene sogenannter embryonaler Migrationsstörungen von Zellen bei der Organbildung ein ursächlicher Faktor für die Entstehung eines Neuroblastoms?

Die Keimversprengung von Zellen der embryonalen Neuralleiste, die auf der fehlerhaften Steuerung zellulärer Migrationsmechanismen beruht, könnte eine gemeinsame Ursache sowohl für die Entstehung von Herzfehlbildungen als auch von Neuroblastomen darstellen.

Tab 30: Angeborene Hirntumoren

In Klammern erscheint der Zeitpunkt der Diagnose und das Geschlecht des Kindes.

("m" steht für männlich, "f" für weiblich.) Das Symbol "†" weist darauf hin, dass der Tumor nicht überlebt wurde. In den Fällen, in denen der Tumor überlebt wurde, ist die Nachbeobachtungszeit in Jahren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung angegeben.

	Patienten		Nachbeobachtung:
GALASSI 89	n= 6; (N=28)	Bellaria Hospital Bologna Ital.	1970-88
	(Geburt; m)	unklassifiziert; 3. Ventrikel	†
	(Geburt; m)	unklassifiziert; Pinealisregion	†
	(Geburt; m)	sonstiger Tumor (Dermoid)	15 Jahre
	(Tag 01; m)	Gangliogliom	6 Jahre
	(Tag 04; m)	unklassifiziert; Basalganglien	†
	(2. Woche; f)	Astrozytom Grad 1	2 Jahre
ELLAMS 86	n=4; (N= 12)	Uniklinik Gießen, Deutschland	1952-85
	(Tag 01; m)	Hirnsarkom Grad 3	†
	(Tag 02; f)	Oligodendrogliom	†
	(Tag 04; m)	Astrozytom Grad 2	†
	(Tag 20; m)	unklassifiziertes Gliom	†
SAKAMOTO 86	n=3; (N= 18)	Kobe Hospital, Japan	1970-85
	(Tag 4; m)	sonstiger Tumor (Hamartom)	†
	(Tag 22; m)	Astrozytom	8 Jahre
	(1 Monat; f)	sonstiger Tumor (Teratom)	5 Jahre
GALE 82	n=0; (N=22) 11 Fälle	Philadelphia Hospital, USA periphere Neuroblastome	- keine Angaben -
BADER 79	n=1; (N=99)	US Cancer Mortality Registry	1969-71
	1 Fall	unklassifiziert; ZNS	- keine Angaben -
	21 Fälle	periphere Neuroblastome	- keine Angaben -
TAKAKU 78	n=5	Sendai Universität, Japan	
	1 Fall	Medulloblastom	- keine Angaben -
	4 Fälle	sonstige Tumoren (Teratome)	- keine Angaben -
RUSSELL 33	n=1 (N= 4) (Totgeburt; f)	London Hospital, GB malignes Gliom	†

Quelle: eigene Darstellung aus der angegebenen wissenschaftlichen Literatur

Könnte ein erhöhtes Risiko, an einem bestimmten Tumor zu erkranken, genetisch bedingt sein?

Für die häufigste, auf einer Chromosomenfehlverteilung beruhende Erkrankung, die Trisomie 21 oder Down-Syndrom, ist ein genetischer Zusammenhang offenbar: Das Risiko für Leukämieerkrankungen und Keimzelltumoren ist bei Kindern mit Down-Syndrom erhöht (20-fache Leukämierate; 50 %), Neuroblastome dagegen treten seltener auf als beim Durchschnitt gleichaltriger Kinder ohne Down-Syndrom (BOKER 2001, HILL 2003, SATGE 96, SATGE 98a, SATGE 98b).

Bei von einem Hirntumor betroffenen Kindern finden sich Hinweise auf eine genetisch bedingte Entwicklungsstörungen des Hirngewebes: Bei an einem Medulloblastom oder einem PNET erkrankten Kind können zeitgleich mit der Tumorerkrankung Gangliogliome und Gangliozytome desselben Hirnareals nachweisbar sein (CHUNG 98). Bei Kindern, die von erblichen Krankheitsbildern betroffen sind, besteht zum einen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hirntumoren und zum anderen lassen sich gehäuft Auffälligkeiten im Aufbau der Hirnrinde nachweisen wie im Fall der kortikalen Ballonzelldysplasie bei der Tuberosen Sklerose (BARKOVICH 2001) oder im Fall von angeborenen Zelldifferenzierungsstörungen im Bereich der Hirnrinde bei der Neurofibromatose Typ 1 (BALESTRI 2003).

Bei Verwandten von Kindern, die an einem Hirntumor erkrankt sind, lässt sich zum einen in epidemiologischen Untersuchungen ein gehäuftes Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten nachweisen, die auf eine gemeinsame erbliche genetische Prädisposition zwischen Verwandtem und Patient für das Auftreten neurologischer Auffälligkeiten zurückzuführen sein können: Bei Verwandten von Hirntumorpatienten lassen sich gehäuft Entwicklungsstörungen in demselben Hirnareal nachweisen, in dem der Tumor des Patienten lokalisiert ist (ENG 97, JONES 95). Zum anderen finden sich Belege dafür, dass Verwandten von Patienten, die an einem Hirntumor erkrankt sind, ebenfalls ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen können (HEMMINKI 2003, KNUDSON 76, KNUDSON 85, O'NEILL 2002). Auch bei Krebserkrankungen, die nicht das zentrale Nervensystem betreffen, können die Verwandten des Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gliomen aufweisen; Hinweise dafür liegen zu Patienten vor, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind (ISAACS 95).

Um dieser Frage nachzugehen, ob das Auftreten eines Tumors genetisch bedingt sein kann, werden im folgenden Kapitel die genetischen Befunden zu Nervensystemtumoren, die im Kindesalter auftreten, näher untersucht.

5. Genetische Befunde

Im Folgenden ist jedem Abschnitt einer Tumorentität zunächst eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche vorangestellt. Anschließend werden die Befunde der genetischen Untersuchungen an diesen Tumoren vorgestellt (FRACCARO 65, TURPIN DELPECH 73, MARSDEN 83, BIGNER 90, FEARON VOGELSTEIN 90).

Weiterführende meines Wissens nicht experimentell untersuchte eigene Überlegungen zu genetischen Mechanismen der Tumorentstehung sind im Text durch den Hinweis "Hypothese" gekennzeichnet.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Insgesamt liegen die zytogenetischen Ergebnisse von knapp 200 Tumoren vor.

Ploidie bezeichnet die Anzahl der Chromosomensätze der einzelnen Zelle. Normalgewebe verfügt über einen doppelten – diploiden - Chromosomensatz ("2n"). Der einfache Chromosomensatz, wie er beispielsweise in Keimzellen vorkommt, wird als haploid bezeichnet - sozusagen "halber" Chromosomensatz im Vergleich zu Normalgewebe; "1n". Tumorzellen können mehrfache Kopien ihres Chromosomensatzes aufweisen. Die Bezeichnung bedient sich der griechischen Zahlwörter von 1 bis 10: triploid, tetraploid, pentaploid, hexaploid, heptaploid, oktaploid, nonaploid, pentaploid.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Bei lediglich 120 der untersuchten Tumoren erfolgte eine feinstrukturelle Auswertung der einzelnen chromosomalen Veränderungen. Das liegt daran, dass es erst mit der Einführung der sogen. Bänderungstechnik möglich wurde, die Chromosomen, die zunächst nur nach Größe und Gestalt geordnet werden konnten, zu individualisieren und feinstrukturellen Veränderungen in bestimmten Krankheitsbildern auf die Spur zu kommen.

c) Molekulargenetische Untersuchung

Im Anschluss an die zytogenetische Darstellung folgt eine Zusammenstellung der mittels molekularbiologischer Techniken gefundenen genetischen Veränderungen.

d) Einzelfälle mit konstitutionellen Chromosomenveränderungen

Abschließend werden Patienten mit sogenannten konstitutionellen Chromosomenveränderungen besprochen. Bei diesen Patienten liegt in allen Körperzellen eine bestimmte struk-

turelle Chromosomenveränderung vor. Daher kann bereits anhand des Karyotyps der Blutzellen die strukturelle Chromosomenveränderung nachgewiesen werden, die alle Zellen des Organismus betrifft und für bestimmte Erkrankungen prädisponieren kann.

5.1 Genetische Befunde an Gliomen des Kindesalters

In der Gruppe der glialen Tumoren liegen die zytogenetischen Befunde von 57 Tumoren vor (SPRIGGS 62, ERKMAN CONEN 64, LOW 65, CONEN FALK 67, COX 68, MARK 70, GJERRIS KLINKEN 78, YAMADA 80, MARSDEN 83, GARSON 85, NEVILLE 85, KUNZ 86, REY 87, BOWN 88, CIN SANDBERG 88, JAMES 88, GRIFFIN 88, ZUBER 88, FUJIMOTO 89, KARNES 89, JENKINS 89, STRATTON 89, VAGNER-CAPODANO 89, JAMES 90, LICHTOR 90, SAWYER 90, WASSON 90, BRZOWSKI 92).

5.1.1 Astrozytome

Auf die astrozytären Tumoren entfallen dabei 35 Tumoren: Acht pilozytische Astrozytome, neun Astrozytome Grad 2 und **achtzehn** sogenannte anaplastische Astrozytome Grad 3.

Überrepräsentation der Tumoren mit höherem Malignitätspotenzial

Die relativ hohe Zahl der an anaplastischen Astrozytomen erhobenen Befunde in dieser Gruppe steht einer relativen geringeren Häufigkeit dieser Tumoren bei Kindern gegenüber.

Anaplastische Astrozytome machen nur einen Anteil von weniger als 6 % der Hirntumoren im Kindesalter aus. Astrozytome Grad 2 dagegen machen nahezu 30 % der Hirntumoren im Kindesalter aus. Man würde demnach erwarten, dass fünfmal mehr Astrozytome Grad 2 als anaplastische Astrozytome zytogenetisch befundet sind. Das Gegenteil ist der Fall, es liegen Befunde zu zweimal mehr anaplastischen Astrozytomen als zu Astrozytomen Grad 2 vor.

Bei den pilozytischen Astrozytomen handelt es sich um prognostisch besonders günstige Tumoren. Die Langzeitüberlebensrate für pilozytische Astrozytome (25 Jahre) liegt mit 94 % auch deutlich über der Langzeitüberlebensrate von 38 % der Astrozytome Grad 2 bei Kindern (GJERRIS 78).

Trotz einem Anteil von 11 % der Hirntumoren bei Kindern sind auch die pilozytischen Astrozytome nicht doppelt so häufig zytogenetisch befundet wie anaplastische Astrozytome.

Bei allen Tumorentitäten ist bezüglich der zytogenetischen Befunde folgende Tendenz zu beobachten: Prognostisch günstige Tumoren sind auch bei einer höheren relativen Inzidenz unter den zytogenetischen Befunden unterrepräsentiert.

Hypothese: Dies könnte dadurch bedingt sein, dass sich entdifferenzierte Tumorzellen dank ihres höheren und infiltrativen Wachstumspotenzials besser im artifiziellen Milieu eines Zellkultursystems bewähren. Sie sind innerhalb eines solchen Systems sogar relativ leicht zu vermehren und können so problemlos die für die Chromosomenpräparation notwendigen quantitativen und qualitativen Materialvoraussetzungen erbringen. Alternativ ist auch denkbar, dass solche Zellen gegenüber differenzierten Zellen besser mit dem vom artifiziellen Milieu ausgehenden Selektionsdruck zurechtkommen. Die genomischen Veränderungen, die sie im Laufe der zunehmenden Entdifferenzierung erfahren, sind nicht nur als Mutationen im Sinne des Verlustes zellspezifischer Eigenschaften zu sehen. Darüber hinaus kommt es in diesen Zellen auch auf der molekulargenetischen Ebene zu einer Lockerung des strengen zellspezifischen Genaktivitätsmusters, was sie gegenüber der ursprünglichen Zelle zu ganz neuen Zellstoffwechseleigenschaften befähigen kann.

(A) Pilozytische Astrozytome

Von den acht pilozytischen Astrozytomen wurden drei der Tumoren auch feinstrukturell untersucht.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Drei Tumoren weisen einen unauffälligen Karyotyp auf. Ein Tumor ist diploid bei strukturellen chromosomalen Veränderungen. Ein weiterer Tumor weist einen **near-triploiden** Chromosomensatz auf.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Auch in der Gruppe der feinstrukturell untersuchten Tumoren zeigen zwei pilozytische Astrozytome einen unauffälligen Karyotyp ohne strukturelle Chromosomenveränderungen.

Ein Tumor – eines Mädchens – hat als einzige Veränderung ein X verloren. - X

c) Molekulargenetische Untersuchung

Sechs pilozytische Astrozytome wurden mittels molekularbiologischer Methoden auf Genexpression oder Genamplifikation verschiedener Onkogene hin untersucht, denen man eine Bedeutung bei der Tumorentstehung zumisst.

Onkogene entstehen durch eine fehlerhafte Aktivierung sogenannter Proto-Onkogene, die für die Steuerung der Zellteilung und Differenzierung während der Embryonalentwicklung verantwortlich sind. Es handelt sich um einen funktionellen Begriff, der verschiedene Gene für Wachstumsfaktoren, Gene für Rezeptoren von Wachstumsfaktoren, Gene für intrazelluläre Enzyme sowie intranukleäre, durch Wachstumsfaktoren induzierte Transkriptionsfaktoren umfasst.

Vier pilozytische Astrozytome wurden auf eine Genamplifikation von N-myc oder c-myc untersucht, alle waren dafür negativ. Ein Tumor wurde auf Expression der Onkogene N-myc und c-myc untersucht und war ebenfalls negativ.

Fünf Tumoren wurden auf eine Genamplifikation des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (ERB-B1) untersucht, sie waren alle dafür negativ.

Ein Tumor zeigte weder eine Genamplifikation noch eine Expression der Onkogene v-sis oder v-fos.

(B) Astrozytome Grad 2

Zu Astrozytomen Grad 2 liegen für Kinder und Jugendliche Befunde an neun Tumoren vor. Fünf der Tumoren wurden auch feinstrukturell untersucht.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Drei Tumoren zeigen einen unauffälligen Ploidietyp. Ein weiterer Tumor weist einen mehrals-diploiden Chromosomensatz sowie strukturelle Auffälligkeiten auf.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Zwei Tumoren zeigen feinstrukturell einen unauffälligen Karyotyp.

Ein Tumor hat als einzige Auffälligkeit ein Chromosom 22 verloren.

-22

Ein Tumor zeigt bei einem (pseudo-)diploiden Chromosomensatz eine Translokation eines Teils von Chromosom 14 auf den kurzen Arm von Chromosom 1 in einer Stammlinie; die andere Stammlinie zeigt Verluste des X und der Chromosomen 10 und 18 sowie einen partiellen Verlust des zentromernahen Anteils eines Chromosoms 22 sowie einen partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 18.

t(1;14)(p36;q24)
-10 -18 -X
del 22(p11-pter)
+ 18(q11-qter)

Ein pleomorphes Xanthoastrozytom weist eine Chromosomenzahl zwischen 76 und 84 auf. Es zeigt durchgehend partielle Verluste der Chromosomen 6 und 9.

del(6)(q23)
del(9)(p13)

c) Molekulargenetische Untersuchung

Vier Astrozytome Grad 2 – darunter zwei Xanthoastrozytome – wurden auf eine Amplifikation des ERB-B1-Gens untersucht. Im Unterschied zum typischen Befund an Astrozytomen Erwachsener waren die untersuchten Astrozytome von Kindern alle dafür negativ.

(C) Anaplastische Astrozytome (Grad 3)

Es liegen 18 Untersuchungen zu anaplastischen Astrozytomen bei Kindern und Jugendlichen vor. Nur drei der Tumoren sind feinstrukturell untersucht worden.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Ein Tumor zeigt einen normalen Karyotyp. Vier Tumoren weisen einen pseudo-diploiden Chromosomensatz auf. Sechs Tumoren zeigen einen **near-triploiden** Chromosomensatz. Zwei Astrozytome Grad 3 weisen einen **tetraploiden** Chromosomensatz auf. Ein anaplastisches Astrozytom zeigt einen **hexaploiden** Chromosomensatz. Ein Tumor hat sowohl eine **tetraploide** als auch eine pseudodiploide Stammlinie.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Ein pseudo-diploides anaplastisches Astrozytom zeigt den Verlust eines Chromosoms 14, den Zugewinn eines Chromosoms 2 und eines Chromosoms 7 sowie ein strukturell verändertes (derivatives) nicht näher charakterisiertes Chromosom 1.

- 14 + 2 + 7
der(1q;15q)

Ein pseudo-diploider Tumor zeigt den partiellen Verlust des langen Arms eines Chromosoms 7 sowie den partiellen Zugewinn des langen Arms eines Chromosoms 1.

- 7 (q36-qter)
+ 1 (q12-qter)

Ein Tumor weist eine Chromosomenzahl zwischen 76 und 84 auf sowie **+ 2x iso(17q)** als einzige durchgehende chromosomale Veränderung zwei sogenannte Isochromosomen 17q, was bilanziell einer einfachen Verdopplung des genetischen Materials des Chromosoms entspricht.

Ein Isochromosom entsteht durch die Zusammenlagerung von zwei sogenannten akrozentrischen Chromosomen zu einem doppelt so großen symmetrischen Chromosom.

c) Molekulargenetische Untersuchung

Das einzige anaplastische Astrozytom, das auf eine Amplifikation von **N-myc** untersucht wurde, zeigte eine 10-fache Genamplifikation.

Zwei anaplastische Astrozytome wurden auf eine Genamplifikation des ERB-B1-Gens untersucht, sie waren beide negativ.

(D) Glioblastome (Grad 4)

Der Anteil an allen ZNS-Tumoren beträgt bei Kindern weniger als 6 %. Im Erwachsenenalter kommen Glioblastome deutlich häufiger vor. Ihr Anteil an den Hirntumoren im Erwachsenenalter beträgt knapp 20 %.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Zu Glioblastomen bei Kindern liegen keine zytogenetischen Befunde vor.

b) Molekulargenetische Untersuchung

Zwei Glioblastome bei Kindern wurden auf eine Genamplifikation von **ERB-B1** untersucht. Ein Tumor war positiv, er zeigte eine 8-fache Genamplifikation.

5.1.2 Oligodendrogliome

Das Oligodendrogliom macht bei Kindern und Jugendlichen nur 0.7 % aller Tumoren des ZNS aus. Zytogenetisch ist der Tumor mit drei Befunden vertreten, alle drei sind feinstrukturell untersucht.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Alle Tumoren weisen einen pseudo-diploiden Chromosomensatz auf.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Ein Oligodendrogliom weist keine chromosomalen Veränderungen auf bis auf den Verlust eines Y-Chromosoms in einer einzigen Zelle. - Y

Ein Tumor weist vielfältige chromosomale Veränderungen auf:

Der lange Arm eines Chromosoms 1 ist verkürzt (deletiert), partielle Verluste des langen Arms von Chromosom 4, des langen Arms von Chromosom 7 und des langen Arms von Chromosom 11; daneben zeigen sich zwei partielle Zugewinne von Material des langen Arms von Chromosom 1 sowie des kurzen Arms von Chromosom 4, außerdem eine Translokation von zentromernahen Anteilen von Chromosom 14 auf den langen Arm von Chromosom 3.

del(1)(q12)
del(4)(q21-qter)
del(7)(q32-qter)
del(11)(q21-qter)
+1(1q12-q15,q15-qter,q25-qter)
+4(p15-pter)
t(14;3)(q11;p13)
t(21;22)(p11;q11)

Ein anaplastisches Oligodendrogliom zeigt komplexe strukturelle Chromosomenveränderungen, durchgehend eine Translokation der Chromosomen 21 und 22.

c) Molekulargenetische Untersuchung

Das einzige Oligodendrozytom bei Kindern, das auf eine ERB-B1-Genamplifikation untersucht wurde, zeigte einen negativen Befund.

5.1.3 Ependymome

Ependymome haben bei Kindern und Jugendlichen einen Anteil von 14.4 %.

Überrepräsentation der Tumoren mit höherem Malignitätspotenzial

Die verschiedenen Dignitätsgrade weisen klinisch folgende Häufigkeiten auf:

Ependymome Grad 1	0,7 %
Ependymome Grad 2	7,6 %
anaplastische Ependymome (Grad 3)	6,1 %

Es liegen 13 zytogenetische Befunde zu Ependymomen Grad 1 oder 2 vor und fünf Befunde zu anaplastischen Ependymomen (Grad 3). Auch hier ist die undifferenziertere Tumorvarietät wieder unter den zytogenetischen Befunden überrepräsentiert.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Drei Tumoren weisen einen **pseudo-diploiden** Chromosomensatz auf. Ein Ependymom zeigt einen **tetraploiden** Chromosomensatz. Ein Tumor zeigt einen unauffälligen Karyotyp.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Acht der Ependymome Grad 1 oder 2 sowie alle fünf anaplastischen Ependymome sind auch feinstrukturell untersucht.

Ein myxopapilläres spinales Ependymom Grad 1 zeigt bei einer Chromosomenzahl um 60 keinerlei strukturelle chromosomale Auffälligkeiten.

Ein weiteres Ependymom zeigt einen unauffälligen Karyotyp.

Ein pseudo-diploider Tumor - bei einem Mädchen - zeigt den Verlust eines X sowie eine Translokation zwischen den Chromosomen 10, 11 und 15 (MEN-2 Genort!).

-X
t(10;11;15)(p12.2;q13.1;p12)

Ein pseudo-diploides Ependymom weist bis auf eine Inversion des Chromosoms 11 in der Region des MEN-2 Gens keine weiteren strukturellen Auffälligkeiten auf.

inv(11)(p11.2p13)(q13q14)

Ein weiterer pseudo-diploider Tumor weist dagegen in zwei Stammlinien jeweils komplexe chromosomale Rearrangements auf, die nicht näher charakterisiert werden konnten.

Ein pseudo-diploides Ependymom zeigt neben Verlusten eines Chromosoms 8 und 9 eine Translokation zwischen den Chromosomen 1 und 7 sowie eine weitere Translokation zwischen X und 10.

-8 -9
t(1;7)(p12;p13)
t(X;10)(q22-23; q24)

Ein pseudo-diploides Ependymom zeigt den Verlust eines Chromosoms 16 und den partiellen Zugewinn eines Chromosoms 1.

-(1)(qter-p22)

Ein pseudo-diploides Ependymom weist 2 Stammlinien auf: Die erste Stammlinie zeigt den Verlust eines Chromosoms 22 und ein deletiertes Chromosom 2 sowie den Zugewinn eines Chromosoms 13. Die zweite Stammlinie

- 22
del(2)(p15)
+13
-10

entspricht der ersten, hinzu kommt noch der Verlust eines Chromosoms 10.

Ein pseudo-diploides anaplastisches Ependyom – bei einem Mädchen – weist 6 Stammlinien auf:

Die erste Stammlinie zeigt den Verlust eines Chromosoms 22, Deletionen der langen Arme der Chromosomen 2 und 7 sowie partielle Verluste am kurzen Arm des Chromosoms 5 und am langen Arm des Chromosoms 6, außerdem zwei Translokationschromosomen.

Die zweite Stammlinie zeigt den Verlust eines Chromosoms 17 sowie Deletionen der Chromosomen 6 und 10, außerdem eine Translokation zwischen den langen Armen von X und 17.

Die dritte Stammlinie zeigt den Verlust eines Chromosoms 10 sowie partielle Verluste an beiden langen Armen von Chromosom 6, am kurzen Arm von Chromosom 12 und am kurzen Arm von Chromosom 17.

Die vierte Stammlinie zeigt den Verlust eines X und eines Chromosoms 9 sowie deletierte Chromosomen 1, 7, 10 und 13 :

Die fünfte Stammlinie zeigt neben Verlusten beider Chromosomen 16 sowie eines Chromosoms 22 deletierte Chromosomen 1 und 3.

Die letzte Stammlinie zeigt eine Translokation zwischen dem kurzen Arm von Chromosom 3 und dem langen Arm von Chromosom 5, die nicht näher charakterisiert werden konnte.

Ein anaplastisches Ependyom mit einer Chromosomenzahl von 83 zeigt komplexe strukturelle Chromosomenveränderungen, die feinstrukturell nicht zu identifizieren waren.

Ein pseudo-diploides anaplastisches Ependyom zeigt partielle Verluste des langen Arms von Chromosom 9, des kurzen Arms von Chromosom 17 sowie des langen Arms von Chromosom 22.

-22

del(2q) del(7q)

del(5p) del(6q)

t(1;5)(q25;q33)

t(10p;19p)/t(10q;19q)

-17

del(6)(q15) del(10)(q24)

t(X;17)(q23;q12)

-10 del(6q) del(17p)

-X -9

del(1)(p32) del(7)(q31)

del(10)(q24) del(13)(q1?)

-16 -22 -22

del(1)(q32) del(3)(q23)

t(3;5)(?;?)

del(9)(q32-qter)

del(17)(p13-pter)

del(22)(q11.2-qter)

Ein pseudo-diploides Rezidiv eines anaplastischen Ependymoms zeigt lediglich einen partiellen Verlust des kurzen Arms von Chromosom 17.

del(17)(p13-pter)

Ein weiteres pseudo-diploides Rezidiv bei einer anderen Patientin zeigt 2 Stammlinien:

- X - 19

Die erste Stammlinie zeigt den Verlust eines X und eines Chromosoms 19 neben einem deletierten Chromosom 16, weiterhin partielle Zugewinne von Material des Chromosoms 1 und 7, außerdem ein invertiertes Chromosom 17 und eine Translokation zwischen einem Chromosom 1 und einem Chromosom 3.

del(16)(q13)

+(1)(pter-q21)

+(7)(qter-p11)

inv(17)(p11.2q21)

t(1;3)(p34;q21)

-15

del(4)(q25q31) del(10)(p13)

Die zweite Stammlinie zeigt den Verlust eines Chromosoms 15 sowie deletierte Chromosomen 4, 10 und 18; weiterhin partielle Verluste des langen Arms eines Chromosoms 9, des zentromernahen Anteils des Chromosoms 13 sowie von Anteilen eines Chromosoms 17.

del(18)(p11.2)

del(9)(q34-qter)

del(13)(p12-pter)

del(17)(q21-pter)

c) Molekulargenetische Untersuchung

Vier Ependymome Grad 2 zeigten keine Genamplifikation für N-myc, c-myc oder ERB-B1.

Das einzige untersuchte anaplastische Ependymom weist keine Genamplifikation für ERB-B1 auf.

5.1.4 Plexustumoren

Das Plexuspapillom ist ein bei Kindern und Jugendlichen sehr seltener Tumor, sein Anteil an allen Tumoren des ZNS liegt hier nur bei 0,5 %. Der Anteil der Plexuskarzinome liegt nochmals um den Faktor 10 seltener bei 0,04 %.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Es liegt nur ein zytogenetischer Befund für ein Plexus-Choroideus-Papillom vor, der leider keine feinstrukturelle Untersuchung einschloss. Dieser Tumor zeigt einen unauffälligen Karyotyp.

b) Molekulargenetische Untersuchung

Das einzige untersuchte Plexuspapillom bei Kindern weist keine Genamplifikationen für N-myc, c-myc oder ERB-B1 auf.

c) Einzelfälle mit konstitutionellen Chromosomenveränderungen

In der Literatur ist der Fall eines zwölfjährigen Mädchen beschrieben, das an einem spinalen anaplastischen Ependyom erkrankt und Träger einer konstitutionellen Chromosomenanomalie ist (NEVILLE 85). Der Karyotyp lautet:

46, XX, dup(12)(q14.3-q21.1).

Leider konnte der Tumor nicht für zytogenetische Untersuchungen asserviert werden, so dass keine zytogenetischen Befunde des Tumorgewebes vorliegen.

Aus den weiter oben dargestellten zytogenetischen Befunden ergibt sich kein Hinweis darauf, dass Chromosom 12(q14.3-q21.1) eine kritische Region für chromosomale Veränderungen in Gliomen darstellen könnte.

Die Chromosomenveränderung befindet sich in der Region des Gens für eines der Krankheitsbilder familiärer Melanome. Bei diesem Krankheitsbild treten in einigen Familien gehäuft Astrozytome auf. Von diesem Krankheitsbild betroffene Familien, in denen gehäuft Ependyome auftreten, sind derzeit nicht beschrieben.

d) Familiäre Tumoren

Bei folgenden erblichen Krankheitsbildern wird ein gehäuftes Auftreten von Gliomen beschrieben: familiäres Melanom-Syndrom, Tuberöse Sklerose, nicht-polipöses Dickdarmkarzinom-Syndrom, Xeroderma Pigmentosum, Cowden-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom, Aicardi-Syndrom, familiäres Plexuskarzinome-Hirnteratome-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 und Neurofibromatose Typ 2.

1. Gehäuftes Auftreten von Astrozytomen beim familiären Melanom-Syndrom

(AZIZI 95, GREENE 99, KAUFMAN 93)

Das familiäre Melanom-Syndrom ist ein häufiges Krankheitsbild. Unter allen Fällen der Erkrankung an einem bösartigen Melanom in der Bevölkerung entfällt ein Anteil von 5 bis 7 % der Erkrankungsfälle auf Patienten, die von einem dominant erblichen, familiären Melanom-Syndrom betroffen sind.

In den betroffenen Familien treten häufiger als in der übrigen Bevölkerung Melanome, Pankreaskarzinome und Astrozytome auf. Für die verschiedenen Typen der Krankheitsbilder sind verschiedene Gene verantwortlich. Drei solcher Gene sind identifiziert und befinden sich jeweils in 1p36, 9q21 und 12q14.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Einer der zytogenetischen Befunde an einem **Astrozytom Grad 2** zeigt einen Bruchpunkt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 in der Region p36 aufgrund einer Translokation.

2. Gehäuftes Auftreten von subependymalen Riesenzell-Astrozytomen bei Tuberöser Sklerose (BARKOVICH 2001, BJORNSSON 96, GOMEZ 88)

Tuberöse Sklerose ist ein dominant erbliches Krankheitsbild, das eine Inzidenz von 3 in 100 Tausend aufweist. Betrachtet man isoliert nur Kinder bis zum 5. Lebensjahr, so liegt hier die Inzidenz doppelt so hoch bei 6 in 100 Tausend.

Etwa 5 bis 14 % der von einer Tuberösen Sklerose betroffenen Kinder erkranken an einem Hirntumor, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (90 %) an einem subependymales Riesenzell-Astrozytom. Im Erwachsenenalter treten bei der Mehrzahl der von der Tuberösen Sklerose betroffenen Patienten gehäuft Paragangliome auf. An weiteren Tumoren sind Nierentumoren – häufig Angiolipome (60 %), selten Nierenzellkarzinome (2 %), Fibrome im Bereich des Nagelbetts (88 %) und in der Kindheit auftretende Herzmuskeltumoren (51 bis 86 %) beschrieben.

Genetisch lassen sich zwei Formen unterscheiden mit verantwortlichem Gen jeweils in 9q34 und 16p13.3.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Unter den zytogenetischen Befunden weisen **zwei anaplastische Ependymome** Bruchpunkte in der Region des langen Arms von Chromosom 9 auf, der für die Erkrankung an einer Tuberösen Sklerose verantwortlich ist.

► Hypothese:

Liegt der Tumorentstehung eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde?

Bei der Tuberösen Sklerose lassen sich gehäuft Abweichungen im Aufbau der Gehirnrinde nachweisen, nämlich zum einen Heterotopien der weißen Substanz und zum anderen eine sogenannte kortikale Ballonzell dysplasie.

► Hypothese:

Spuren einer Spontanregression der subependymalen Riesenzell-Astrozytome?

In dem Bereich, aus dem sich die typischen subependymalen Riesenzell-Astrozytome entwickeln können, lassen sich bei Patienten, die von der Tuberösen Sklerose betroffen sind, gehäuft gutartige multiple Knötchen nachweisen. Dieses Gewebe kann in die liquorgefüllten Ventrikelräume des Gehirns hineinquellen. Solche subependymale Knötchen, die auch als verkalkte Knötchen auftreten können, sind so häufig, dass sie Diagnosekriterium der Erkrankung darstellen.

3. Gehäuftes Auftreten von Glioblastomen beim familiären, nicht-polipösen Dickdarmkarzinom-Syndrom (McLAUGHLIN 98, RODRIGUEZ-BIGAS 97, VASEN 96)

Das dominant erbliche, familiäre Dickdarmkrebs-Syndrom, das auch als hereditäres, nicht mit der Polyposis Coli assoziiertes Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) bezeichnet wird, ist ein häufiges Krankheitsbild. Unter allen Fällen der Erkrankung an einem bösartigen Dickdarmkrebs in der Bevölkerung entfällt ein Anteil von 6 bis 10 % der Erkrankungsfälle auf Patienten, die von diesem Dickdarmkrebs-Syndrom betroffen sind.

Bei von diesem Krankheitsbild betroffenen Kindern treten vor Erreichen des 20. Lebensjahres gehäuft Glioblastome auf. Dieser Hirntumor tritt bei genetisch nicht vorbelasteten Patienten äußerst selten im Kindesalter auf.

Für das Auftreten dieser Erkrankung scheinen verschiedene Gene verantwortlich zu sein. Bekannte Genorte betreffen 2p21-p22, 2q31-q33, 3p21.3 und 7p22. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Gliom Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese: Liegt Medulloblastomen und im Kindesalter auftretenden Glioblastomen ein gemeinsamer genetische Entstehungsmechanismus zugrunde?

Bei der Variante des nicht-polipösen Dickdarmkrebs-Syndrom (HNPCC) treten gehäuft Glioblastome auf. Bei der Variante des Dickdarmkrebs im Rahmen einer Poliposis-Coli-Erkrankung werden gehäuft Medulloblastome beobachtet. Beide Varianten des Zusammentreffens eines Dickdarmkrebs mit einem Hirntumor bei demselben Patienten tragen – trotz der unterschiedlichen zugrunde liegenden Krankheitsbilder – denselben Namen und werden als Turcot-Syndrom bezeichnet.

Allerdings ist ein Fall eines fünfjährigen Jungen beschrieben, der bei familiär erhöhtem Risiko für Darmkrebs im Alter von 16 Jahren gleichzeitig an einem Glioblastom und einem Medulloblastom erkrankt ist (McLAUGHLIN 99).

4. Gehäuftes Auftreten von Gliomen bei Xeroderma Pigmentosum

(KRAEMER 87, BOULIKAS 96)

Xeroderma Pigmentosum ist ein rezessiv vererbtes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 0,1 in 100 Tausend. Aufgrund eingeschränkter molekularer Reparaturkapazitäten der DNA besteht eine deutlich erhöhte Sensibilität der Zellen für ultraviolettes Licht. Das Risiko des Auftretens bösartiger Tumoren ist um das Zehn- bis Zwanzigfache gegenüber nicht genetisch vorbelasteten Menschen erhöht, sodass in der Regel nur etwa 70 % der von der Xeroderma Pigmentosum betroffenen Patienten das 40. Lebensjahr erreichen.

Bei Xeroderma Pigmentosum wird ein gehäuftes Auftreten von Gliomen beobachtet.

Neben Melanomen treten bei diesem Krankheitsbild auch Tumoren am Auge in Form von Bindehautpapillomen und Angiome oder Fibrome am Augenlid gehäuft auf.

Für die verschiedenen Typen der Erkrankung sind jeweils verschiedene Gene verantwortlich, die in 2q21, 3p25.1, 9q34.1, 11p11-p12, 13q32-q33, 16p13.1-p13.2 und 19q13.2 lokalisiert sind.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Ein **Ependymom Grad 2** weist einen Bruchpunkt in der Region des Gens auf Chromosom 11 aufgrund einer Translokation auf.

► Hypothese:

Liegt der Tumorentstehung eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde?

Ein Anteil von 20 % der von Xeroderma Pigmentosum betroffenen Patienten weist neurologische Auffälligkeiten auf. Am häufigsten weisen solche Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten eine fortschreitende Intelligenzminderung (80 %), eine fortschreitende Innenschwerhörigkeit (20 %) und Formen der Spastik auf (20%).

5. Gehäuftes Auftreten von malignen Gliomen der Netzhaut des Auges beim Cowden-Syndrom (ENG 97, LIAW 97, STARINK 86)

Das Cowden-Syndrom ist ein sehr selten beobachtetes, dominant erbliches Krankheitsbild.

Bei Betroffenen treten gehäuft maligne Gliome im Bereich der Netzhaut des Auges auf. Vom Cowden-Syndrom betroffene Kinder erkranken auch gehäuft an einem spezifischen Kleinhirntumor (Lhermitte-Duclos-Gangliozytom).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt auf 10q23. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Gliom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

6. Gehäuftes Auftreten von Plexuskarzinomen beim Li-Fraumeni-Syndrom

(EELES 94, FREBOURG 95, KLEIHUES 97, LI 88, LI 92, LYNCH 2000, GARBER 90)

Die Inzidenz des Li-Fraumeni-Syndroms ist unbekannt.

Bei diesem dominant erblichen Krankheitsbild treten neben Sarkomen und anderen bösartigen Tumoren auch gehäuft Hirntumoren auf, insbesondere Plexuskarzinome. Die Hälfte der Betroffenen erkrankt bis zum 30. Lebensjahr an einem bösartigen Tumor (50 %; Vergleichswert in der Bevölkerung: 1 %). Bis zum 70. Lebensjahr sind nahezu 90 % der Betroffenen an einem bösartigen Tumor erkrankt.

In der Hälfte der Stammbäume vom Li-Fraumeni-Syndrom betroffener Familien ist das Gen p53 verantwortlich, das sich auf 17p13.1 befindet. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Gliom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

7. Gehäuftes Auftreten von Plexustumoren (und Medulloblastomen) bei der Teleangiektatischen Ataxie (SWIFT 87, LAVIN 99)

Die teleangiektatische Ataxie oder auch progressive Kleinhirnataxie ist ein im Kindesalter auftretendes, rezessiv erbliches Krankheitsbild. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 1 bis 3 unter 100 Tausend, die Genfrequenz in der Bevölkerung liegt bei 1 %.

Die Erkrankung ist durch eine fortschreitende Kleinhirnatrophie mit Gleichgewichtsstörungen und fortschreitende spinale Muskelatrophie gekennzeichnet sowie spezifische Gefäßveränderungen (v. a. Gesicht und Bindehaut der Augen). Bei vielen Patienten treten Störungen des Immunsystems (IgA-Mangel 75 %, IgE-Mangel 85 %) oder bösartige Krebserkrankungen auf, v. a. Lymphome und Leukämien (35 %). Es besteht eine erhöhte Sensibilität gegenüber ionisierender oder radioaktiver Strahlung.

Bei der progressiven Kleinhirnataxie wird ein gehäuftes Auftreten von Plexustumoren (und Medulloblastomen) beschrieben.

Das für die Erkrankung verantwortliche Gen liegt auf 11q22.3. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Gliom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

8. Gehäuftes Auftreten von Plexuspapillomen beim Aicardi-Syndrom

(JONG 76, ROBINOW 84, TACHIBANA 82, WEICH 83)

Das Aicardi-Syndrom ist ein sehr seltenes erbliches Krankheitsbild, von dem nur Mädchen oder Jungen mit Klinefelter-Syndrom (Chromosomensatz 47, XXY) und weltweit schätzungsweise 300 bis 500 Kinder betroffen sind. Es handelt sich um ein Krankheitsbild mit Fehlbildungen im Bereich des Gehirns (Balkenagenesie), der Netzhaut des Auges (chorio-

retinale Lakunen) und der Wirbelknochen sowie mit Anfallsleiden und geistiger Behinderung. Zwei Einzelfälle mit Hirntumoren sind beschrieben: in einem Fall traten multiple Plexuspapillome auf, in einem anderen je ein Plexuspapillom in jeder Großhirnhälfte.

Die genetische Ursache des Syndrom ist nicht bekannt.

► Hypothese:

Für das Aicardi-Syndrom ist eine Letalmutation auf dem X-Chromosom verantwortlich

Erkrankten Mädchen und erkrankten Jungen mit Klinefelter-Syndrom sind – im Unterschied zu Jungen mit dem Chromosomensatz 46, XY – zwei X-Chromosomen gemeinsam. Bei dem Syndrom kommt es zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen des Gehirns. Möglicherweise können nur Kinder mit hemizygotem Anlageträgerstatus geboren werden, bei denen ein zweites unbeschadetes X-Chromosom die Letalmutation auf dem einen X-Chromosom soweit kompensiert, dass die in abgemilderter Form auftretenden Fehlbildungen des Gehirns mit dem Leben vereinbar sind.

Hier wäre zu untersuchen, ob in Familien mit Kindern, die vom Aicardi-Syndrom betroffen sind, die Rate der Fehlgeburten oder Frühaborte erhöht ist – und davon überwiegend männliche Feten betroffen sind – oder gehäuft ungewollte Kinderlosigkeit auftritt.

9. Gehäuftes Auftreten von Gliomen (und Medulloblastomen) bei der Fanconi-Anämie (ALTER 96, KUFFEL 97, OFFIT 2003)

Die Fanconi-Anämie ist ein sehr häufiges, rezessiv erbliches Krankheitsbild. Unter allen Erkrankungsfällen an einer aplastischen Anämie bei Kindern sind 20 % der Patienten von der Fanconi-Anämie betroffen.

Bei den Patienten besteht eine herabgesetzte Stabilität der Chromosomen aufgrund eingeschränkter molekularer Reparaturkapazitäten der DNA zurückzuführen ist. Typischerweise lässt sich im Labortest bei Homozygoten eine erhöhte Sensibilität für Chemotherapeutika aus der Gruppe der sogenannten alkylierenden Substanzen im Sinne von auftretenden Chromosomenbrüchen nachweisen.

Bei der Fanconi-Anämie wird ein gehäuftes Auftreten von Gliomen beobachtet.

Für das Auftreten der einzelnen Typen des Krankheitsbildes sind jeweils verschiedene Gene verantwortlich, die auf 3p22-p26, 9q22.3 und 16q24.3 liegen. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Gliom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese:

Der Tumorentstehung liegt eine Entwicklungsstörung zugrunde:

Bei einem hohen Anteil der betroffenen Kinder sind außerdem angeborene Fehlbildungen nachweisbar (60 bis 75 %), die von Pigmentierungsstörungen der Haut (76 %), Anomalien der Fingerknochen (50 %), Nierenfehlbildungen (30 %) bis hin zu neurologischen Auffälligkeiten (12 %) und Herzfehlern (7 %) ein weites Spektrum von Ausprägungen aufweisen. Im Falle von Organtransplantationen kommt es bei Patienten, die von einer Fanconi-Anämie betroffen sind, besonders häufig zu Unverträglichkeitsreaktionen, bei denen das transplantierte Gewebe das Immunsystem des Patienten angreift (graft-versus-host).

10. Gehäuftes Auftreten von Plexuskarzinomen und atypischen rhabdoiden Hirnteratomen (TAYLOR 2000)

Bei den betroffenen Kindern treten gehäuft bösartige Hirntumoren im Bereich der hinteren Schädelbasis auf, insbesondere Plexuskarzinome und maligne rhabdoide Teratome.

Das Gen für diese bislang erst bei einer Familie beschriebene, dominante Krankheitsbild liegt auf 22q11.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Ein **Ependymom Grad 3**, ein **Oligodendrogliom** sowie ein **atypisches rhabdoides Hirnteratom** weisen einen Bruchpunkt in der Region des Gens auf Chromosom 22 aufgrund einer Translokation auf.

Sechs **periphere Neuroepitheliome** weisen einen Bruchpunkt in derselben Region aufgrund einer Translokation auf.

11. Gehäuftes Auftreten von Opticusgliomen, Neurofibromen und Phäochromozytomen bei der Neurofibromatose Typ 1

(CNOSSEN 88, LISTERNICK 89, RECKLINGHAUSEN 1882)

Die Inzidenz des dominant erblichen Krankheitsbildes der Neurofibromatose Typ 1 beträgt 33 unter 100 Tausend.

Ein Anteil von 8 % der von der Neurofibromatose 1 Betroffenen erkranken an einem Tumor des Nervensystems – oder seltener – an Dickdarmkrebs (POYPHONEN 97, SHEARER 94).

Bei erwachsenen Betroffenen treten in erster Linie gehäuft Tumoren des peripheren Nervensystems auf (Neurofibrome 95 %, Neurofibrosarkome 2 %; weiterhin Phäochromozy-

tome; ORTENBERG 2002).

Um das vierte Lebensjahr erkranken betroffene Kindern insbesondere gehäuft an einem Astrozytom des Sehnerven (Opticusgliom; meist als pilozytisches Astrozytom Grad 1); bis zum zehnten Lebensjahr erkrankt ein Anteil von 5 bis 20 % der von der Neurofibromatose Typ 1 betroffenen Kinder (FRIEDMANN 97, HOCHSTRASSER 88, LEWIS 84, LISTER-NICK 94, ORTENBERG 2002, SORENSON 86,). Nach dem zehnten Lebensjahr erkranken betroffene Kinder gehäuft an Astrozytomen, die insbesondere im Bereich des Hirnstamms auftreten. 30 bis 58 % der Fälle fallen klinisch durch eine Verschlechterung des Sehvermögens auf (LISTERNICK 97, LISTERNICK 99, STERN 80).

Die Mehrzahl der Tumoren verläuft asymptomatisch (GUILLAMO 2003: multizentrische Verlaufsstudie aus Frankreich der Jahre 1982 bis 2000, die 104 Kinder einschloss, die von einer Neurofibromatose Typ 1 betroffen und an einem Hirntumor erkrankt waren). Zwei Drittel der Hirntumoren dieser Kinder – 50 der 75 Fälle der Opticusgliome und 20 der 33 Fälle anderer Hirntumoren – waren unsymptomatisch und fielen erst durch radiologische Reihenuntersuchungen auf. Bei den bei betroffenen Kindern auftretenden Tumoren handelt es sich in 66 % der Fälle um ein pilozytisches Astrozytom, in 34 % der Fälle um ein Hirnstammgliom. Ein Anteil von 14 bis 40 % der Kinder weist multiple Tumoren auf (BILANIUK 97, GUILLAMO 2003, SORENSON 86), häufig sowohl ein Opticusgliom als auch ein Hirnstammgliom.

Kinder weisen häufig ein angeborenes plexiformes Neurofibrom auf (20 bis 25 %), das nach dem zehnten Lebensjahr maligne entarten kann (5 bis 10 %; ORTENBERG 2002). Neben einem Hirntumor treten bei Kindern seltener multiple Meningeome (2 %; GUILLAMO 2003), Neurofibrome im Bereich des Rückenmarkskanals (3 %; GUILLAMO 2000) sowie vereinzelt Ependymome (ES 96), embryonale Nervenzelltumoren (LELOUCH-TUBIANA 96, MATSUI 93) oder ein Neurofibrosarkom auf (GUILLAMO 2003).

Nahezu alle Betroffenen weisen darüber hinaus typische Hautpigmentationen auf (Café-au-lait-Flecken 89 bis 99 %; Sprengelungen an Leiste oder Achsel Kinder 40 % / Erwachsene 88 %; ORTENBERG 2002).

Das für die Neurofibromatose Typ 1 verantwortliche Gen liegt auf 17q11.2. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Gliom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese:

Der Tumorentstehung liegt eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde:

1. unklare radiologische Hirnbefunde

In radiologischen Reihenuntersuchungen von Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 weisen 73 bis 93 % der Kinder insbesondere im Bereich des Hirnstamms, der Basalganglien und des Kleinhirns asymptotische, unklare Hirnbefunde auf (GRIFFITHS 99, GUILLAMO 2003, RAININKO 2001). Solche Befunde weisen insbesondere Kinder zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr auf; nach dem 10. Lebensjahr verschwinden die meisten Befunde wieder (BELLA 2000, FERNER 93, GRIFFITHS 99, ITOH 94, MENOR 98). In einer Querschnittsuntersuchung an 46 Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 und unklaren Hirnbefunden entwickelten sich bei einem Anteil von 11 % - entsprechend sieben der untersuchten Kinder – aus diesen unklaren Befunden Hirntumoren, ein weiteres Kind erkrankte an einem Hirntumor, der keinen räumlichen Zusammenhang mit dem unklaren radiologischen Befund aufwies (keine Opticusgliome, sondern Tumoren im Bereich des Stammhirns und der Basalganglien; GRIFFITHS 99).

2. Gehäuftes Auftreten struktureller Hirnauffälligkeiten bei Kindern

Kinder mit Neurofibromatose Typ 1 weisen um einen gehäuft makroskopische, strukturelle Hirnauffälligkeiten auf (Makrozephalie 39 % und andere; MARIO 99, STEEN 2001) und zum anderen mikroskopische Entwicklungsstörungen im Bereich der Hirnrinde (BALESTRI 2003). Daneben treten auch Skelettfehlbildungen, v. a. der Wirbel und langen Röhrenknochen, auf (10 %; ORTENBERG 2002)

3. Gehäuftes Auftreten kognitiver Störungen bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1

Kinder mit Neurofibromatose Typ 1 weisen gehäuft subtile kognitive Störungen auf, gelten als "Spätentwickler" (70 %) oder haben im Vorschulalter Lernprobleme (40 bis 60 %; LEAPER 2001, MOORE 2000, ORTENBERG 2002).

4. Spontanregression von Opticusgliomen bei Neurofibromatose Typ 1

Bei im Rahmen der Neurofibromatose Typ 1 aufgetretenen Hirntumoren – insbesondere bei Opticusgliomen – sind gehäuft Spontanregressionen des Tumors beschrieben (CAKIRER 2004, BRZOWSKI 92, GALUCCI 2000, GOTTSCHALK 99, KIM 98, LEISTI 96, PARAZZINI 92, PARSA 2001, PERILONGO 99, ROSSI 99, SCHMANDT 2000, ZUCCOLI 2000). In der multizentrischen Studie aus Frankreich trat unter 75 eingeschlossenen Fällen von Opticusgliomen eine Spontanregression auf (GUILLAMO 2003).

5. Günstigerer klinischer Verlauf von Hirntumorerkrankungen bei Kindern

In der Regel weisen diese Hirntumoren einen prognostisch günstigeren Verlauf auf als bei Kindern, die nicht von Neurofibromatose Typ 1 betroffen sind (CHATEIL 2001,

CZYZYK 2003, DELIGANIS 96, GRILL 2000, KORNREICH 2001, LISTERNICK 95, PACKER 88, RASMUSSEN 2001, ROSSER 2002, ZÖLLER 95). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in der multizentrischen Studie aus Frankreich bei 90 % (95%-Konfidenzintervall: 82 - 95%; GUILLAMO 2003). Ein hoher Anteil von 87,5 % der Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und einem Hirntumor benötigt lediglich engmaschige radiologische Kontrollen, jedoch keine therapeutische Intervention (FARMER 2002).

12. Gehäuftes Auftreten von Akustikusneurinomen und Rückenmarkstumoren, Opticusgliomen, Opticusmeningeomen, Astrozytomen und Ependymomen bei der Neurofibromatose Typ 2

Die Neurofibromatose Typ 2 ist ein dominant erbliches Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 2 unter 100 Tausend. Damit tritt die Neurofibromatose Typ 2 in der Bevölkerung um den Faktor 10 seltener auf als die Neurofibromatose Typ 1. Wegen der im Erwachsenenalter auftretenden typischen Akustikusneurinome wird die Neurofibromatose Typ 2 – im Unterschied zur Neurofibromatose Typ 1 oder von-Recklinghausen-Erkrankung – auch als zentrale Neurofibromatose bezeichnet (WISHART 1822).

(Nähere Einzelheiten zur Neurofibromatose Typ 2: siehe unten; Abschnitt 5.3 weiteren Nervensystemtumoren im Kindesalter)

Bei betroffenen Kindern stehen – im Gegensatz zum Krankheitsbild bei Erwachsenen – Hirntumoren im Vordergrund der Erkrankung. Meningeome und Ependymome (2,5 bis 6 %) treten dabei am häufigsten auf. Im Bereich des Sehnerven treten gehäuft Opticusgliome (4 bis 5 %) und Opticusmeningeome (4 %) auf (EVANS 2000). Bei Opticusgliomen handelt es sich um astrozytäre Tumoren; weitere Astrozytome außerhalb des Sehnerven treten bei von Neurofibromatose Typ 2 betroffenen Kindern ebenfalls gehäuft auf (1,6 bis 4 %; EVANS 2000a).

Im Vergleich zur Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen) liegt die Häufigkeit der Erkrankungen an einem Opticusgliom bei der zentralen Neurofibromatose (Typ 2) damit um den Faktor 10 niedriger.

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 22q12.2.

- **Zusammenfassung der genetischen Befunde an Gliomen**

1. Bilanzielle Verluste chromosomaler Regionen bei Gliomen des Kindesalters:

Geschlechtschromosomen:

Fünf Fälle zeigen den Verlust eines Geschlechtschromosoms: drei Ependymome, ein Astrozytom und ein Oligodendrogliom (3x -X, 1x -Y).

6:

Vier Ependymome sowie ein Astrozytom weisen bilanzielle Verluste von Material des langen Arms von Chromosom 6 auf, allen Fällen gemeinsam ist der Verlust der Region 6q23-qter.

7:

Drei Gliome zeigen den Verlust von Material des langen Arms von Chromosom 7: ein Ependymom, ein Oligodendrogliom und ein anaplastisches Astrozytom. Allen drei gemeinsam ist der Verlust der terminalen Region 7q25-qter.

9:

Fünf Gliome weisen bilanzielle Verluste von Material des Chromosoms 9 auf. Dabei ist einem Astrozytom und zwei Ependymomen der Verlust fast des gesamten kurzen Arms des Chromosoms gemeinsam, vier Ependymomen die terminale Region 9q34.

10:

Ähnlich sieht es für das Chromosom 10 aus: Drei Ependymomen und einem Astrozytom ist der Verlust der Region 10q13-qter gemeinsam, vier Ependymomen und einem Astrozytom der Verlust der Region 10q24-qter.

16:

Bei drei Ependymomen ist ein komplettes Chromosom 16 verloren gegangen, in einem weiteren Ependymom nur die Region 16q13-qter des langen Arms.

17:

Fünf Gliome – vier Ependymome, ein Astrozytom – weisen Verluste von Material des kurzen Arms von Chromosom 17 auf. Allen Tumoren ist der Verlust der terminalen Region **17p13** gemeinsam und speziell dem anaplastischen Astrozytom der Verlust des ganzen kurzen Arms des Chromosoms durch Bildung von zwei Isochromosomen 17q. An dieser Stelle ist ein für die Tumorentstehung relevantes Proto-Onkogen lokalisiert, p53, dem offensichtlich auch eine Bedeutung bei Gliomen im Kindesalter zukommt.

22:

Sechs Tumoren zeigen Verluste von Material des Chromosoms 22. Ein Astrozytom hat nur den kurzen Arm eingebüßt. Ein weiteres Astrozytom und drei Ependymome zeigen eine Monosomie 22. Ein weiteres Ependymom hat Material vom langen Arm des Chromosoms 22 verloren.

2. Bilanzielle Zugewinne chromosomaler Regionen bei Gliomen des Kindesalters:

Isochromosom 17:

Der Befund eines Isochromosoms 17q – geradezu typisch für den astrozytären Ursprung eines Tumors bei Erwachsenen – scheint bei den Astrozytomen der Kinder und Jugendlichen mit nur einem einzigen Fall bei einem anaplastischen Astrozytom eher eine Ausnahmeerscheinung darzustellen.

1:

Die bei den Gliomen auftretenden bilanziellen Zugewinne von chromosomalem Material sind uneinheitlich.

Sechsmal finden sich über das gesamte Chromosom 1 verteilte bilanzielle Zugewinne, bei denen immer der lange Arm des Chromosoms mit einbezogen ist. Fünfmal zeigt sich dabei ein gemeinsamer Zugewinn der Region 1q12-q21, ebenfalls fünfmal ein Zugewinn der Region 1q25-qter.

12:

Die konstitutionelle Duplikation des langen Arms des Chromosoms 12 von 12q14-21 im Falle eines Ependymoms tritt bei keinem anderen untersuchten Gliom als "Hot-Spot" chromosomaler Rearrangements in Erscheinung.

3. Gehäuft auftretende chromosomale Bruchpunktregionen bei Gliomen des Kindesalters:

In der nun folgenden Aufstellung werden die einzelnen Tumorentitäten mit dem Ziel einer bessern Übersichtlichkeit der Darstellung abgekürzt.

"A-1" Astrozytom Grad 1	"O" Oligodendrogliom
"A-2" Astrozytom Grad 2	"E-1" Ependymom Grad 1
"A-3" anaplastisches Astrozytom	"E-2" Ependymom Grad 2 usw.
"A-4" Glioblastom	"PC" Plexustumor

Der Zusatz "Translokation" bezeichnet einen aufgrund einer Translokation entstandenen Bruchpunkt, der Zusatz "Deletion" einen durch eine Deletion bedingten Bruchpunkt, der Zusatz "Inversion" einen durch eine Inversion bedingten Bruchpunkt.

Zwei Ependymome weisen einen Bruchpunkt in der Region des MEN-2 Gens auf, das für eine Erkrankung an der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 verantwortlich ist.

Ein Astrozytom Grad 2 weist einen Bruchpunkt in der Region des Gens auf, das für eines der Krankheitsbilder familiärer Melanome verantwortlich ist. Bei diesem Krankheitsbild können gehäuft Astrozytome auftreten.

Der Karyotyp eines Mädchens mit einer konstitutionellen Chromosomenveränderung zeigt einen Bruchpunkt auf Chromosom 12 im Bereich des Gens für familiäre Melanome aufgrund einer Duplikation. Bei familiären Melanomen treten in einigen Familien gehäuft Astrozytome auf. Das beschriebene Mädchen war an einem spinalen Ependyom erkrankt.

Tab. 31: Bruchpunkte bei Gliomen im Kindesalter

# 1	1p36	1x Bruchpunkt	Translokation	in 1p36	A-2
	1q12	2x Bruchpunkt	Translokation	in 1q12	O, A-3
	1q13	1x Bruchpunkt	Translokation	in 1q13	E-3
	1q25	2x Bruchpunkt	Translokation Deletion	in 1q25 in 1q25	O E-3
# 9	9q34	2x Bruchpunkt	Translokation	in 9q34	2x E-3
# 11	11q13	2x Bruchpunkt	-T- Inversion	in 11q13	2x E-2
	11q14	1x Bruchpunkt	Deletion	in 11q14	E-2
	11q21	1x Bruchpunkt	Translokation	in 11q21	O
# 17	17p13	2x Bruchpunkt	Translokation	in 17p13	2x E-3
	17q21	2x Bruchpunkt	Deletion	in 17q21	E-3
			Translokation	in 17q21	E-3
# 22	22q11	2x Bruchpunkt	Deletion	in 22q11	O
			Translokation	in 22q11	E-3

5.2 Genetische Befunde an Nervenzelltumoren im Kindesalter

5.2.1 Neuronale und neuronal-gliale Mischtumoren

Diese Mischtumoren treten bei Kindern und Jugendlichen selten auf, der Anteil dieser Tumoren an den Hirntumoren des Kindesalters liegt bei 0,2 %. Lediglich in der Untergruppe der Kleinkinder von 0 bis 2 Jahren haben neuronale und neuronal-gliale Mischtumoren wie z. B. das Gangliogliom einen Anteil von 0.5 %.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Ein einziges Gangliogliom wurde zytogenetisch untersucht, nicht feinstrukturell. Der Tumor zeigte einen **tetraploiden** Chromosomensatz (VAGNER-CAPODANO 89).

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Zwei Ästhesioneuroblastome bei Jugendlichen sind zytogenetisch feinstrukturell charakterisiert worden (WHANG-PENG 87, CASTANEDA 91). Der erste Tumor ist tetraploid und weist sogenannte double minutes (dmin) auf.

Double minutes wurden bereits 1965 erstmals von Cox beschrieben. Es handelt sich dabei um kleine extrachromosomale DNA-Brocken, auf denen amplifizierte Onkogene oder andere amplifizierte Gene lokalisiert sind, die der Tumorzelle Wachstumsvorteile verschaffen.

Neben den dmins weist dieser tetraploide Tumor ein deletiertes Chromosom 11 sowie partielle Verluste des langen Arms des Chromosoms 2, des langen Arms des Chromosoms 5 und des langen Arms von Chromosom 12 auf.

del(11)(q22)
del(2)(q36-qter)
del(5)(q35-qter)
del(12)(q24-qter)

Der zweite Tumor ist pseudo-diploid und zeigt neben dem Verlust eines Chromosoms 18 und dem Zugewinn eines Chromosoms 12 eine Translokation zwischen den Chromosomen 2 und 14 sowie eine weitere zwischen 11 und 22 auf.

-18 +12
t(2;14)(p25;p12)
t(11;22)(q24;q12)

Die hier auftretende Translokation zwischen 11 und 22 ist geradezu zum Erkennungsmerkmal eines anderen Tumors neuroepithelialen Ursprungs geworden, nämlich des peripheren primitiven neuroepithelialen Tumors (pPNET) oder in der klinischen Bezeichnung Neuroblastom; das Ästhesioneuroblastom wird klinisch pathologisch zutreffend den Neuroblastomen zugerechnet (siehe Abschnitt 4.1.07). Der vorausgegangene zytogenetische Befund bestätigt die Zuordnung.

c) Molekulargenetische Untersuchung

Es liegen keine molekularbiologischen Ergebnisse zu neuronalen und neuronal-glialen Mischtumoren vor.

d) Familiäre Tumoren unter den neuronalen und neuronal-glialen Mischtumoren

Beim Cowden-Syndrom wird ein gehäuftes Auftreten von neuronalen und neuro-glialen Tumoren beschrieben

1. Lhermitte-Duclos-Gangliozytom beim Cowden-Syndrom

(ENG 97, LIAW 97, STARINK 86)

Das Cowden-Syndrom ist ein sehr seltenes, dominant erbliches Krankheitsbild.

Bei vom Cowden-Syndrom betroffenen Kindern tritt gehäuft ein Gangliozytom im Bereich des Kleinhirns auf (Lhermitte-Duclos-Gangliozytom). Diese Erkrankung kann zu Gangstörungen und epileptischen Anfällen führen. Das Lhermitte-Duclos-Gangliozytom Grad 1 weist Merkmale von Entwicklungsstörungen des Kleinhirns auf und hat eine sehr gute Prognose.

Bei vom Cowden-Syndrom betroffenen Patienten treten auch gehäuft maligne Gliome im Bereich der Netzhaut des Auges auf multiple Hautveränderungen sowie Hamartome als Polypen im Bereich des Magendarmtrakts und Hamartome des Zahnfleischs.

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt auf 10q23. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein neuronaler oder neuronal-glialer Mischtumor einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese:

Liegt der Tumorentstehung eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde?

Als mit dem Cowden-Syndrom assoziierte Entwicklungsstörung wird eine Kleinhirn-Gangliozytomatose beschrieben. Bei dieser gutartigen Störung könnte es sich um den Ausdruck der genetischen Prädisposition für die gehäuft auftretende Tumorerkrankung handeln.

5.2.2 Pinealistumoren

Vom Pinealis-Organ ausgehende Tumoren sind bei Kindern und Jugendlichen mit einem Anteil von 0.9 % an allen ZNS-Tumoren selten. In der Gruppe der Kleinkinder sind sie mit einem Anteil von 0,5 % noch seltener. Dennoch stammen die beiden beschriebenen Pinealistumoren, für die zytogenetische Befunde vorliegen, beide von Kleinkindern (AMOAKU 96, MOLL 97).

a) Feinstrukturelle Untersuchung

Beide zytogenetisch untersuchten Pinealistumoren weisen einen pseudo-diploiden Chromosomensatz auf sowie als einzige Auffälligkeit strukturelle Veränderungen an Chromosom 1.

Der erste Tumor zeigt Deletionen am kurzen Arm beider Chromosomen 1. **del(1)(p13-pter)**
del(1)(p36-pter)

Beim zweiten Tumor ist der lange Arm eines Chromosoms 1 deletiert. **del(1)(q44-qter)**

b) Molekulargenetische Untersuchung

Molekularbiologische Befunde liegen zu Pinealistumoren nicht vor.

c) Familiäre Tumoren unter den Pinealistumoren

Beim familiären Retinoblastom wird ein gehäuftes Auftreten von Pinealistumoren beschrieben:

1. Pinealoblastom bei familiärem Retinoblastom: trilaterales Retinoblastom

(AMOAKU 96, BADER 80, BADER 82, FINELLI 95, JACOBIEC 77, JENSEN 71, SANTOS BASTITA 94, SINGH 99, SKRYPNYK 2004)

Das familiäre Retinoblastom ist ein dominant erbliches Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 4 unter 100 Tausend. Etwa 15 % der Retinoblastom-Fälle insgesamt treten einseitig auf und sind erblich, etwa 25 % aller Fälle treten beidseitig auf und sind erblich (KNUDSON 71, SUGANO 2004).

Das Gewebe der Pinealisregion im Gehirn weist Parallelitäten mit dem späteren Netzhautgewebe auf, die auf die Embryonalentwicklung zurückgehen (BOGENMANN 88). Bei Pinealoblastomen handelt es sich tatsächlich um Nervenzelltumoren - wie bei Retinoblastomen, Medulloblastomen und Neuroblastomen auch. Gemäß der aktuellen Einteilung der Hirntumoren der WHO werden speziell die Pinealoblastome nicht mehr unter Pinealistu-

moren, sondern unter embryonale Nervenzelltumoren geführt, analog den Medulloblastomen.

Pinealoblastome können gehäuft bei Patienten auftreten, die von der familiär erblichen Form des Retinoblastoms betroffen sind. Pinealoblastome, die bei einem genetisch bedingt erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem Retinoblastomen auftreten, zeigen einen aggressiveren Verlauf als Tumoren, die bei Patienten ohne solche erbliche Vorbelastung auftreten (PLOWMAN 2004).

Der Anteil der Patienten, die von der erblichen Form des Retinoblastoms betroffen sind, der an einem weiteren Tumor erkrankt, ist deutlich erhöht (ABRAMSON 84, GALLI 82, HANSEN 85, LI 97, MOLL 97, WEICHSELBAUM 88) und beträgt 26,1 % (ROARTY 88). Bei dem Zweittumor handelt es am häufigsten um Osteosarkome (37 %); gegenüber nicht genetisch vorbelasteten Patienten ist damit speziell das Risiko für ein Osteosarkom bei diesen Patienten um den Faktor 500 erhöht. Eine Bestrahlungstherapie erhöht das Risiko zusätzlich. Weiterhin treten als Zweittumoren gehäuft Weichteilsarkome (7 %), Melanome (4,5 %) oder auch Hirntumoren (4,5 %) auf (MOLL 97). In der Literatur ist ein Patient mit einer unbalancierten Translokation beschrieben, bei der eine Insertion von 13q12.3 bis q21.3 auf 18q23 erfolgte. Neben einem bilateralen Retinoblastom erkrankte dieser Patient an einem Medulloblastom.

Beim familiären Retinoblastom weisen nicht betroffene Familienmitglieder gehäuft gutartige Retinome der Netzhaut auf (JONES 95, O'NEILL 2002). Diese asymptomatischen, augenärztlichen Zufallsbefunde stellen vermutlich eine abortive Form des Retinoblastoms dar, was dafür spricht, dass sowohl bei der Entstehung des Retinoblastoms als auch des Medulloblastoms angeborene Entwicklungsstörungen des Nervengewebes ursächlich beteiligt sind.

Das Retinoblastomgen liegt in 13q14. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Pinealistumor einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

5.2.3 Embryonale Nervenzelltumoren

Genetische Untersuchungen an embryonalen Nervenzelltumoren bei Kindern sind in der Literatur gut belegt (ERKMAN CONEN 64, GIRSCHICK 01, LUBS SALMON 64, LUBS 66, CONEN FALK 67, KOTLER LUBS 67, COX 68, KOPELSON 83, STILLER LENNOX 83, PALMER 81, ALLEN EPSTEIN 82, BIEGEL 86, HIRAKAWA 86, NISEN 86, CAPUTY 87, BIEGNER 88, GRIFFIN 88, TOMITA 88, BIEGEL 89, CALLEN 89, FUJIMOTO 89, GARSON 89, KARNES 89, ROUAH 89, VAGNER-CAPODANO 89, YASUE 89, COGEN 90, JAMES 90, MCGREGOR ZIFF 90, PLEASURE 90, RAFFEL 90, WASSON 90)

Zur klinischen Klassifizierung der Medulloblastome wurde das Staging-Schema nach Chang entwickelt. Ähnlich dem TNM-Schema, wird hier die Tumorgröße in T1 bis T4 eingeteilt. Die Ausdehnung der Metastasierung wird in Ziffern von 1 bis 3 ausgedrückt, wobei M0 keinem Metastasennachweis entspricht, M1 mikroskopisch im Liquor nachweisbaren Tumorzellen ohne Nachweis einer metastatischen soliden Absiedlung des Tumors, und erst M2 und M3 eine makroskopische Metastasierung des Medulloblastoms bedeutet.

5.2.3.1 Klinischer Verlauf von Erkrankungen an einem Medulloblastom

10 % der Medulloblastome weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine makroskopische Metastasierung auf (M2/M3). Auch bei vollständiger Entfernung des Hirntumors und nachgeordneter, sogenannter adjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie haben diese Kinder wenig Aussicht, diesen Tumor längerfristig zu überleben.

Die Mehrzahl der Medulloblastome – entsprechend einem Anteil von 50 % – ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch nicht metastasiert oder weist lediglich einen positiven Liquorsediment auf (M0/M1). Der Tumor hat sich bereits lokal ausgedehnt (T3/T4) und bietet feingeweblich ein wenig differenziertes Zellbild. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in dieser Gruppe 42 %.

Versuche, die postoperative Bestrahlungsdosis zu steigern, konnten die Überlebensrate nicht verbessern. Die Strahlentoleranz des gesunden Hirngewebes lässt keine deutliche Dosissteigerung der ionisierenden Strahlen auf mehr als 5 Gy zu. In diesen Fällen wird eine adjuvante Chemotherapie angewandt. Randomisierte kontrollierte klinische Studien konnten bisher den Nutzen dieser Therapie nicht nachweisen. Die Studien zeigen keine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer von Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, gegenüber nur radiologisch nachbehandelten Patienten.

Bei einer kleinen Untergruppe von 15 %, in der die Patienten entweder zwar auch einen ausgedehnten Tumor (T3/T4), aber einen günstigeren feingeweblichen Befund, oder aber einen kleinen Tumor bei ungünstigerem feingeweblichen Befund haben (T1/T2), kann unter maximaler Ausschöpfung der Strahlentoleranz des gesunden Gewebes eine 10-Jahres-Überlebensrate von 68 % erreicht werden.

Eine ebenso kleine weitere Untergruppe von 15 % hat eine besonders günstige Prognose bei diesem bösartigen Hirntumor. Hier ist der Tumor klein und weist einen günstigeren feingeweblichen Befund auf. Diese Kinder haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 92 %.

Einige Autoren von Therapiestudien kommen beim Medulloblastom auf eine unerwartet hohe durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate von 56 % für alle Tumorstadien. Die Ursachen solcher Diskrepanzen zwischen klinischer Beobachtung und den Ergebnissen aus einzelnen Studien lassen sich häufig mit methodischen Schwächen bei der Auswertung der Daten begründen. Wenn beispielsweise nicht alle ursprünglich eingeschlossenen Patienten in die Endauswertung zur Bewertung des Therapieerfolges eingehen, entstehen Abweichungen zu klinischen Beobachtungen.

Wenn folgende Patienten nicht in eine klinische Therapiestudie eingeschlossen werden und daher bei der Errechnung der durchschnittlichen Überlebensrate keine Berücksichtigung finden, führt das zu erheblichen Verzerrungen der Studienergebnisse:

- z. B. nicht kurativ operierte Fälle, bei denen eine vollständige Tumorentfernung unter Nachweis gesunder Schnittränder durch den Pathologen nicht gelingt
- z. B. Patienten, bei denen Rezidivtumoren / Tumorrezidive auftreten
- z. B. Patienten, welche die untersuchte aggressive Therapie nicht tolerieren; die Rate dieser Patienten ist aus anderen Studien bekannt und liegt in der Größenordnung von 10 %
- z. B. Patienten, bei denen das postoperative Behandlungsschema beispielsweise wegen eingetretener Komplikationen der Grunderkrankung nicht entsprechend der Zielkriterien der Studie angewendet werden konnte

Ein solches Vorgehen würde die Ergebnisse der Studie ausgehend vom tatsächlich zu erwartenden Wert deutlich nach oben korrigieren, würde aber die klinische Wirklichkeit nur in unzureichendem Maße abbilden.

Tab. 32: Prognosedaten zum Medulloblastom

Anteil		10-Jahres-Überlebensrate
10 %	M2/M3: makroskopische Metastasierung	0 %
50 %	M0/M1: keine Metastasierung oder nur positives Liquorsediment	42 %
15 %	T3/T4 (G1): lokal ausgedehnt, günstige Histologie	68 %
	T1/T2 (G3): kleiner Tumor, ungünstige Histologie	
15 %	T1/T2 (G1): kleiner Tumor, günstige Histologie	92 %
90 %		50 %
10 %	Therapie entsprechend Behandlungsschema nicht möglich	?
100 %	korrigierte Überlebensrate unter Einschluss aller Fälle	etwa 45 %
	publizierte Überlebensrate in Therapiestudien	56 %

5.2.3.2 Erkrankungsalter als prognostisches Kriterium

Statistische Aufarbeitungen von Medulloblastomfällen haben gezeigt, dass eine Korrelation der jeweiligen Prognose zum Alter bei Diagnosestellung umstritten ist. Im Unterschied dazu ist dieser Zusammenhang bei einem anderen embryonalen Nervenzelltumor – dem Neuroblastom – gut belegt und dient dort als unabhängiges Kriterium bei der Prognosestellung (siehe Abschnitt 4.1.07).

Besteht auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten bei der Diagnosestellung und der Prognose des Hirntumors, so lässt sich doch tendenziell zeigen, dass die wenig differenzierten Tumoren häufiger in der Gruppe der jüngeren Kinder auftreten.

Zwei Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen peripherem Neuroblastom und Medulloblastom werden deutlich:

- A** Jüngere Kinder haben eine schlechtere Prognose als ältere Kinder.
- B** Spontanregressionen beim Medulloblastom sind nicht beschrieben.

5.2.3.3 Differenzierungsgrad des Tumorgewebes als langfristiges prognostisches Kriterium

Ein höherer Differenzierungsgrad des Tumors korreliert mit einem signifikant längeren rezidivfreien Intervall. Klinisch geht man davon aus, dass sich 75 % der Rezidive im Laufe der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung des Primärtumors manifestieren.

5.2.3.4 Nachhaltigkeit der operativen Tumorentfernung als prognostisches Kriterium

Eine deutliche Korrelation besteht beim Medulloblastom zur Art der Tumorentfernung – mit kurativer Zielsetzung ? (siehe Abschnitt 4.1.07) – sowie zum Ploidiegrad des Tumors.

Der Zusammenhang mit der tumorchirurgischen Maßnahme ist augenfällig. Ein Patient mit einem bösartigen Hirntumor mit solchem Wachstumspotenzial, der nur unvollständig operativ entfernt ist, muss gegenüber einem Patienten, bei dem kein Tumorgewebe zurückgeblieben ist, einen deutlichen prognostischen Nachteil haben.

5.2.3.5 Genetische Merkmale des Tumorgewebes als prognostisches Kriterium

Der Ploidiegrad ist ein Maß für das Vorliegen entweder eines doppelten Chromosomensatzes in den Tumorzellen – entsprechend dem gesunden Gewebe – oder Vorliegen eines dreifachen, vierfachen usw. vielfachen Chromosomensatzes in den Tumorzellen, was einen Hinweis auf eine stärkere Entartung des Tumorgewebes in Hinblick auf die genetische Steuerung seiner Wachstumsprozesse darstellt.

Aus genetischer Sicht besonders interessant und etwas unerwartet ist die klinische Korrelation der Prognose der Erkrankung mit dem Ploidiegrad des Tumors.

Knapp 50 % der Medulloblastome sind in einer sogenannten durchflusszytometrischen Bestimmung des DNA-Gehalts pro Zelle pseudo-diploid und 7 % tetraploid. Die übrigen Tumoren zeigen andere Ploidiewerte.

In mehreren solcher Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres-Überlebensrate nach vollständiger Entfernung des Hirntumors für Patienten bei einem Tumor, der einen diploiden Chromosomensatz aufweist, nur 63 bis 66 % beträgt. Bei einem nicht-diploiden Tumor beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten dagegen nahezu 100 %.

Auch nach unvollständiger Tumorentfernung ist dieser Unterschied noch deutlich. Bei diploidem Tumor beträgt die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patienten nur 12 bis 17 % gegenüber 67 bis 77 % bei nicht-diploidem Tumor (YASUE 89).

Darüber hinaus haben diploide Tumoren eine signifikant höhere Neigung zu metastasieren.

Dieser Zusammenhang überrascht insofern, als der diploide Chromosomensatz dem Zustand in gesundem Gewebe entspricht. Davon abweichende Ploidiewerte könnten wie ein stärkerer Grad der Entartung der Zelle wirken, tatsächlich wirken sie sich gemäß der klinischen Erfahrung prognostisch günstig aus.

Möglicherweise hat die ungerichtete Vervielfältigung des genetischen Materials in den Tumorzellen mehr Nachteile als Vorteile, da mehr Wachstumsprozesse regulierende sogenannte Tumorsuppressorgene aktiviert werden als es dem Tumorgewebe Wachstumsvorteile verschafft.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Es liegen 45 Befunde zu Medulloblastomen vor.

Betreffend den Ploidiegrad, zeigen sich 29 Medulloblastome **pseudo-diploid**.

Sieben Tumoren zeigen einen **tetraploiden** Chromosomensatz.

Vier der Medulloblastome sind **mehr-als-diploid**.

Fünf Tumoren weisen einen **near-triploiden** Chromosomensatz auf.

Tatsächlich beträgt der Anteil der Medulloblastome mit diploidem oder pseudo-diploidem Chromosomensatz nur knapp 50 %. Unter den zytogenetischen Befunden ist diese prognostisch ungünstige Variante des Tumors doppelt so häufig vertreten wie die übrigen Ploidiegrade. Auch hier ist wieder die Tendenz erkennbar, dass Tumoren mit ungünstiger Prognose unter den zytogenetischen Untersuchungen häufiger vertreten sind, als sie tatsächlich auftreten.

29 Tumoren sind feinstrukturell untersucht worden. Sie zeigen folgende Ploidiegrade:

17 Tumoren haben einen **pseudo-diploiden** Chromosomensatz.

Sechs Medulloblastome sind **tetraploid**.

Vier der Tumoren sind **mehr-als-diploid**.

Zwei Tumoren weisen einen **triploiden** Chromosomensatz auf.

Auch hier sind die prognostisch ungünstigeren Medulloblastome unter den zytogenetischen Befunden mehr als doppelt so häufig vertreten, als es ihrer tatsächlich relativen Häufigkeit entspricht.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Die Zusammenstellung der feinstrukturellen Chromosomenanomalien erfolgt ebenfalls nach Ploidie-Graden geordnet.

(A) Diploide und pseudo-diploide Medulloblastome (prognostisch ungünstig)

Zytogenetische Befunde zu 17 pseudo-diploiden Medulloblastomen.

Ein pseudo-diploides Medulloblastom weist neben double minutes lediglich eine Deletion des Chromosoms 9 auf. **dmins del(9)(q22)**

Ein pseudo-diploider Tumor weist neben dem Verlust eines Y-Chromosoms lediglich ein Isochromosom 17q auf. **- Y iso(17q)**

Ein pseudo-diploider Tumor zeigt als einzige chromosomale Auffälligkeit den Verlust eines Chromosoms 6. **- 6**

Ein pseudo-diploider Tumor zeigt ein deletiertes Chromosom 16 als einzige Veränderung. **del(16)(q11.2)**

Ein pseudo-diploider Tumor – bei einem Mädchen – weist neben dem Verlust eines X ein deletiertes Chromosom 11 auf sowie partielle Verluste der Chromosomen 5 und 22. **- X del(11)(q14) del(5)(q35-qter) del(22)(q13-qter)**

Ein pseudo-diploider Tumor zeigt neben partiellen Verlusten des langen Arms eines Chromosoms 5, des kurzen Arms eines Chromosoms 8 und Anteilen eines Chromosoms 11 ebenfalls ein Isochromosom 17q auf. **del(5)(q35-qter) del(8)(p23-pter) del(11)(q11-pter) iso(17q)**

Ein pseudo-diploider Tumor – bei einem Mädchen – zeigt neben dem Verlust eines X den Zugewinn eines zusätzlichen Isochromosoms 17q (zu zwei intakten Chromosomen 17 hinzu). **- X iso(17q) +17 +17**

Der pseudo-diploide Tumor eines anderen Mädchens zeigt genau den gleichen zytogenetischen Befund. **- X iso(17q) +17 +17**

Ein pseudo-diploides Medulloblastom zeigt neben einigen nicht näher charakterisierbaren sogenannten Markerchromosomen den Verlust eines Chromosoms 19 und beider Chromosomen 6 und 12 sowie ein deletiertes Chromosom 22, ferner partielle Verluste am langen Arm eines Chromosoms 4, des langen Arms eines Chromosoms 5, des langen Arms eines Chromosoms 16 sowie des kurzen **- 19 - 6 - 12 del(22)(q11) del(4)(q35-qter) del(5)(q35-qter) del(16)(q12-qter) del(17)(p13-pter)**

Arms eines Chromosoms 17; weiter den Zugewinn eines Chromosoms 18 sowie einen partiellen Zugewinn von Material auf Chromosom 1.	+ 18
Ein pseudo-diploider Tumor zeigt neben einem deletierten Chromosom 2, ein Isochromosom 17q sowie eine Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 16 und 20.	+ mar(1)(p21-q31) del(2)(q2) iso(17q) t(16;20)(q13-22;q13.3)
Ein pseudo-diploider Tumor weist neben dmns (double minutes, siehe Nr. 5 "Neuronale und neuronal-gliale Mischtumoren" sowie COX 65) den partiellen Verlust des langen Arms von Chromosom 10 sowie den partiellen Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 4 auf.	dmns del(10)(q23-qter) +mar(4)(q23-qter)
Ein pseudo-diploider Tumor weist neben dem partiellen Verlust des langen Arms eines Chromosoms 20 einen partiellen Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 13 auf.	del(20)(q13-qter) +mar(13)(q13-qter)
Ein pseudo-diploider Tumor zeigt partielle Verluste der langen Arme eines Chromosoms 8 und eines Chromosoms 20, ein Isochromosom 17q, den Zugewinn eines Chromosoms 11 sowie einen partiellen Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 5.	del(8)(q13-qter) del(20)(q13-qter) iso(17q) + 11 +mar(5)(q11-qter)
Ein pseudo-diploider Tumor zeigt neben dem Verlust eines Chromosoms 10 und 18 ein Isochromosom 13q sowie Deletionen beider Chromosomen 3 und eines Chromosoms 11, weiterhin weist der Tumor einen doppelten partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 11 auf.	-10 -18 iso(13q) del(3)(q13) del(3)(q13) del(11)(p13) +mar(11)(p11-qter) +mar(11)(p11-qter)
Ein pseudo-diploides Medulloblastom zeigt bis auf eine Deletion des langen Arms eines Chromosoms 6 keine chromosomale Auffälligkeit.	del(6q)
Die einzige chromosomale Auffälligkeit dieses pseudo-diploiden	del(1)(q44-qter)

Medulloblastoms besteht in einem partiellen Verlust des langen Arms eines Chromosoms 1.

Ein pseudo-diploides Medulloblastom zeigt den Verlust eines Chromosoms 6 sowie eine Deletion des langen Arms eines Chromosoms 3, die nicht näher charakterisiert wurde.

-6
del(3q)

(B) Mehr-als-diploide Medulloblastome

Zytogenetische Befunde liegen zu vier mehr-als-diploiden Medulloblastomen vor.

Ein mehr-als-diploider Tumor zeigt neben dmins und einem Isochromosom 17q keine feinstrukturellen Auffälligkeiten, sondern Zugewinne von je zwei kompletten Chromosomen 4 und 7 sowie je eines vollständigen Chromosoms 5, 12 und 13.

dmins
iso(17q)
+4 +4 +7 +7
+5 +12 +13

Ein mehr-als-diploider Tumor zeigt ebenfalls ein Isochromosom 17q und neben einem partiellen Verlust von Material des Chromosoms 1 Zugewinne kompletter Chromosomen 6, 8 und 18.

iso(17q)
del(1)(p13-qter)
+6 +8 +18

Ein mehr-als-diploides Medulloblastom zeigt neben dem partiellen Verlust eines Chromosoms 8 und dem partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 11 den Zugewinn eines Isochromosoms 17q (zu zwei bereits vorhandenen intakten Chromosomen 17 hinzu) sowie die Zugewinne eines kompletten Chromosoms 6, 7 und 18.

del(8)(q11-qter)
+mar(11)(p11-qter)
iso(17q) +17
+17
+6 +7 +18

Ein mehr-als-diploider Tumor zeigt neben partiellen Verlusten der langen Arme eines Chromosoms 5 und eines Chromosoms 18 sowie dem partiellen Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 1 sogar den Zugewinn von zwei Isochromosomen 17q zu den bereits vorhanden beiden Chromosomen 17 hinzu, weiterhin den Zugewinn eines Chromosoms 3 und zweier Chromosomen 13.

del(5)(q35-qter)
del(18)(q21-qter)
+mar(1)(q21-qter)
iso(17q) i-
so(17q) +17 +17
+3 +13 +13

(C) Near-triploide Medulloblastome

Es liegen Befunde zu zwei feinstrukturell analysierten near-triploiden Medulloblastomen vor.

Ein near-triploider Tumor weist neben partiellen Verlusten der langen Arme des Chromosoms 11 und 16 Zugewinne eines kompletten Chromosoms 7 und 14 auf.

del(11)(q23-qter)
del(16)(q11-qter)
+7 +14

Ein near-triploider Tumor zeigt neben dem partiellen Verlust eines Chromosoms 8 den Zugewinn eines Isochromosoms 17q (zu den beiden intakten Chromosomen 17 hinzu) sowie partielle Verluste von Material eines Chromosoms 5, partielle Verluste an beiden Chromosomen 6 und (q13-pter), des langen Arms von Chromosom 8 sowie von Material eines Chromosoms 11; außerdem werden neben nicht näher identifizierten Markerchromosomen zahlreiche komplette Chromosomen hinzugewonnen: ein Chromosom 1, ein Chromosom 2, ein Chromosom 4, ein Chromosom 5, zwei Chromosomen 9, ein Chromosom 10, ein Chromosom 12, ein Chromosom 15, ein am kurzen Arm strukturell verändertes Chromosom 16, ein Chromosom 18, ein Chromosom 19, ein Chromosom 20 sowie ein Chromosom 22.

del(8)(q11-pter)
iso(17q) +17
+17
del(5)(q35-pter)
del(6)(q21-pter)
del(6)(q25-qter)
del(8)(q13-qter)
del(11)(p11-qter)
+1 +2 +4 +5
+9 +9 +10
+12
+15 +16 +18
+19 +20 +22

(D) Tetraploide Medulloblastome

Es liegen zu sechs tetraploiden Tumoren zytogenetische Befunde vor.

Ein tetraploider Tumor zeigt nicht näher charakterisierbare komplexe Chromosomenveränderungen.

cx

Ein tetraploider Tumor zeigt einige nicht näher identifizierte Markerchromosomen, dmins und zwei Isochromosomen 17q, daneben den relativen Verlust von zwei Chromosomen 11, ein strukturell verändertes Chromosom 11 im Sinne eines partiellen Verlustes, ein deletiertes Chromosom 16, sowie den partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 7.

dmins
iso(17q) iso(17q)
-11 -11

Ein tetraploider Tumor zeigt neben ebenfalls nicht näher identifizierten Markerchromosomen mehrfache partielle Zugewinne von Material des Chromosoms 1, mehrfache partielle Zugewinne von Material des Chromosoms 19 sowie den partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 11.

del(11)(q11-pter)
del(16)(q11.2)
+mar(7)(p11-qter)
+mar(1)(p35-pter)
+mar(1)(p35-pter)
+mar(1)(p13-qter)
+mar(1)(p13-qter)
+mar(19)(q13-pter)

Ein tetraploides Medulloblastom weist neben zwei Isochromosomen 17q ein deletiertes Chromosom 11 (Bruchpunkt im Bereich des Gens der progressiven Kleinhirntaxie!) und den partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 1 auf.

Ein tetraploider Tumor zeigt neben dmins und einem Isochromosom 17q ein zusätzliches Isochromosom 3p sowie ein deletiertes Chromosom 3, weiterhin weist es den partiellen Verlust des langen Arms von Chromosom 2 und zweimal den partiellen Verlust von Material des Chromosoms 1 auf.

Ein tetraploider Tumor trägt ein zusätzliches Isochromosom 17q (zu zwei intakten Chromosomen 17), an Chromosom 1 einen partiellen Verlust des kurzen Arms bei einem partiellen Zugewinn von Material des langen Arms, ferner zwei deletierte Chromosomen 9 und 11, sowie partielle Verluste eines Chromosoms 4 und des kurzen Arms eines Chromosoms 5, außerdem ein perizentrisch invertiertes Chromosom 7.

+mar(1)(p13-qter)
 +mar(11)(p15-qter)
 iso(17q) iso(17q)
 del(11)(q22)
 +mar(1)(p22-q24)

dmins
 iso(17q) iso(3p)
 +3 +3 del(3)(p11)
 del(2)(q37-qter)
 del(1)(p21-q11)

iso(17q) +17 +17
 del(1)(p3-pter)
 +mar(1)(q21-qter)
 del(9)(p13)
 del(11)(p13)
 del(4)(p35-qter)
 del(5)(p13-pter)
 inv(7)(p13q11)

c) Molekulargenetische Untersuchung

41 Medulloblastome wurden auf eine Genamplifikation von N-myc untersucht. Drei Medulloblastome zeigten Amplifikationen von **N-myc** (20-fach, 45-fach und 100-fach).

Elf Medulloblastome wurden auf eine Expression des N-myc Gens untersucht. Sechs Medulloblastome zeigten einen positiven Befund für **N-myc**-Expression.

21 Medulloblastome wurden auf eine Genamplifikation des Onkogens c-myc untersucht. Keiner der untersuchten Tumoren zeigte hier eine Amplifikation.

Sieben Medulloblastome wurden auf die Expression von c-myc untersucht. Vier Medulloblastome zeigten eine Genexpression von **c-myc**.

31 Medulloblastome wurden auf eine Genamplifikation des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors überprüft. Ein Medulloblastom zeigte eine 10-fache Amplifikation von **ERB-B1**. Dieser Befund passt zum seltenen Antreffen einer glialen Differenzierung innerhalb solcher Tumoren (PALMER 81).

Ein Medulloblastom zeigte eine Expression des Onkogens **v-fos**, ohne nachweisbare Genamplifikation. Der gleiche Tumor zeigt weder Genamplifikation noch Expression von v-sis. Hierbei handelt es sich um ein Onkogen viraler Herkunft, das eine hohe Homologie zur intrazellulären Untereinheit seines zellulären Analogons ERB-B1 aufweist.

d) Einzelfälle mit konstitutionellen Chromosomenveränderungen

Konstitutionelle chromosomale Anomalien bei Medulloblastom-Patienten sind derzeit nicht beschrieben.

e) Familiäre Tumoren unter den embryonalen Nervenzelltumoren

Bei folgenden erblichen Krankheitsbildern wird ein gehäuftes Auftreten von embryonalen Nervenzelltumoren beschrieben: familiäres Poliposis-Coli-Darmkrebs-Syndrom, Teleangiektatische Ataxie, Gorlin-Syndrom, Fanconi-Anämie, Rubinstein-Taybi-Syndrom, sowie vereinzelt beim familiären Retinoblastom und bei der Neurofibromatose Typ 1.

1. Gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen beim familiären Poliposis-Coli-Darmkrebs-Syndrom (HAMILTON 95, PARAF 97, TURCOT 59, WINAWER 97)

Das dominant erbliche, familiäre Kolonkarzinom, das im Rahmen der familiären adenomatösen Polyposis Coli auftritt (APC), gehört zu einem selteneren Krankheitsbild als das nicht-polipöse Dickdarmkrebs-Syndrom (HNPCC). Das familiäre Poliposis-Coli-Darmkrebs-Syndrom tritt mit einer Inzidenz von 8 bis 16 unter 100 Tausend in der Bevölkerung auf.

Bei von diesem Krankheitsbild betroffenen Kindern treten gehäuft Hirntumoren auf; die Mehrzahl dieser Hirntumoren sind Medulloblastome (80 %). Betroffene Kinder erkranken auch bis zum sechsten Lebensjahr gehäuft an einem anaplastischen Leberzellkarzinom.

Bei betroffenen Erwachsenen treten gehäuft bösartige Tumoren im Bereich von Magen, Dünndarm und Schilddrüse sowie gutartige Knochen- und Desmoidtumoren auf. Bis zum 40. Lebensjahr sind 100 % der Betroffenen an Dickdarmkrebs erkrankt.

Das für die Erkrankung verantwortliche Gen liegt in 5q21-q22. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Medulloblastom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese: Liegt Medulloblastomen und im Kindesalter auftretenden Glioblastomen ein gemeinsamer genetische Entstehungsmechanismus zugrunde?

Bei der Variante des Dickdarmkrebs im Rahmen einer Poliposis-Coli-Erkrankung wer-

den gehäuft Medulloblastome beobachtet. Bei der Variante des nicht-polipösen Dickdarmkrebs-Syndrom (HNPCC) treten gehäuft Glioblastome auf. Beide Varianten des Zusammentreffens eines Dickdarmkrebs mit einem Hirntumor bei demselben Patienten tragen – trotz der unterschiedlichen zugrunde liegenden Krankheitsbilder – denselben Namen und werden als Turcot-Syndrom bezeichnet.

Allerdings ist ein Fall eines fünfjährigen Jungen beschrieben, der bei familiär erhöhtem Risiko für Darmkrebs im Alter von 16 Jahren gleichzeitig an einem Glioblastom und einem Medulloblastom erkrankt ist (McLAUGHLIN 99)t.

2. Gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen (und Plexustumoren) bei der Teleangiektatischen Ataxie (SWIFT 87, LAVIN 99)

Die teleangiektatische Ataxie oder auch progressive Kleinhirnataxie ist ein im Kindesalter auftretendes, rezessiv erbliches Krankheitsbild. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 1 bis 3 unter 100 Tausend, die Genfrequenz in der Bevölkerung liegt bei 1 %.

(Nähere Einzelheiten zur Teleangiektatischen Ataxie: siehe vorn, Abschnitt 5.1 Gliome).

Bei der progressiven Kleinhirnataxie wird ein gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen (und Plexustumoren) beschrieben.

Das für die Erkrankung verantwortliche Gen liegt auf 11q22.3.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Ein **Medulloblastom** weist einen Bruchpunkt in der Region des Gens auf Chromosom 11 aufgrund einer Deletion auf.

3. Gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen beim familiären Basalzell-Nävus-Syndrom oder Gorlin-Syndrom (LEVANAT 96)

Das Gorlin-Syndrom ist ein dominant erbliches Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 2 unter 100 Tausend.

Betroffene Kinder erkranken in 5 bis 10 % der Fälle an einem Medulloblastom (EVANS 93a, SHANLEY 94). Im Laufe der Kindheit erkranken 75 % der Patienten an einem Basalzellkarzinom; bis zum 40. Lebensjahr sind 90 % der Patienten an diesem Tumor erkrankt.

Bei betroffenen Erwachsenen treten gehäuft Meningeome und Glioblastome auf. Auch das Risiko für Fibrosarkome sowie für Ovarialkarzinome, Herzfibrome und Hamartome der Magenschleimhaut ist erhöht.

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 9q22.3 bis q31. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Medulloblastom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese:

Liegt der Tumorentstehung eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde?

1. Gehäuftes Auftreten kognitiver Störungen bei Kindern mit Gorlin-Syndrom

Bei einem Anteil von 5 bis 10 % der Patienten sind Intelligenzminderungen festzustellen. Diese kognitiven Auffälligkeiten könnten auf eine strukturelle Entwicklungsstörung der feingeweblichen Hirnarchitektur hinweisen. In der Literatur finden sich dafür derzeit keine Belege für solche Untersuchungen.

2. Gehäuftes Auftreten von Fehlbildungen: gestörte zelluläre Migrationsprozesse?

26 % der vom Gorlin-Syndrom Betroffenen weisen angeborene Augenveränderungen auf, insbesondere Linsentrübungen und sektorförmige Spaltbildungen an einer Struktur des Auges infolge einer unvollständigen Ausbildung (z. B. Fehlen eines Stückes der ringförmigen Iris).

3. Günstigerer klinischer Verlauf von Basalzellkarzinomen bei Betroffenen

Im Unterschied zu Basalzellkarzinomen bei genetisch nicht vorbelasteten Patienten zeigen Basalzellkarzinome bei vom Gorlin-Syndrom Betroffenen ein relativ gutartiges Verhalten und nicht das typische infiltrative Wachstum.

4. Erhöhte Sensibilität gegenüber Bestrahlung

Unter einer Bestrahlungstherapie von Tumoren bei Patienten, die vom Gorlin-Syndrom betroffen sind, kommt es bei schlagartig zu einer Verschlimmerung der Erkrankung und bösartigen Entartung der Tumorzellen.

4. Gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen (und Gliomen) bei der Fanconi-Anämie (ALTER 96, KUFFEL 97, OFFIT 2003)

Die Fanconi-Anämie ist ein sehr häufiges, rezessiv erbliches Krankheitsbild. Unter allen Erkrankungsfällen an einer aplastischen Anämie bei Kindern sind 20 % der Patienten von der Fanconi-Anämie betroffen. Bei den Patienten besteht eine herabgesetzte Stabilität der Chromosomen aufgrund eingeschränkter molekularer Reparaturkapazitäten der DNA zurückzuführen ist (erhöhte Sensibilität für Chemotherapeutika).

(Nähere Einzelheiten zur Fanconi-Anämie: siehe vorn, Abschnitt 5.1 Gliome)

Bei der Fanconi-Anämie wird ein gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen beobachtet.

Für das Auftreten der einzelnen Typen des Krankheitsbildes sind jeweils verschiedene Gene verantwortlich, die auf 3p22-p26, 9q22.3 und 16q24.3 liegen. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Medulloblastom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

5. Gehäuftes Auftreten von beim Rubinstein-Taybi-Syndrom

Das Rubinstein-Taybi-Syndrom ist ein häufiges Krankheitsbild. Unter den geistig behinderten Patienten eines Pflegeheims ist 1 Patient unter 300 bis 500 Pflegeheimbewohnern von diesem dominant erblichen Krankheitsbild betroffen.

Bei etwa 5 % der Patienten treten gehäuft Tumoren auf, insbesondere auch Tumoren des Nervensystems. Fallberichte liegen vor zu Oligodendrogliomen, Medulloblastomen, Neuroblastomen, Phäochromozytomen, Meningeomen und Phäochromozytomen (BILIR 90, BONIOLI 2000, EVANS 93b, IHARA 99, MICHAEL 2001, MILLER 95, RUBINSTEIN 95, SKOUSEN 96, TAYLOR 2001).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 16q13.3. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Medulloblastom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

6. Einzelfall eines Medulloblastoms bei familiärem Retinoblastom

(Nähere Einzelheiten zum familiären Retinoblastom: siehe vorn, Abschnitt 5.2.2 Pinealistumoren)

In der Literatur ist ein Patient mit einer unbalancierten Translokation beschrieben, bei der eine Insertion von 13q12.3 bis q21.3 auf 18q23 erfolgte. Neben einem bilateralen Retinoblastom erkrankte dieser Patient an einem Medulloblastom.

Das Retinoblastomgen liegt in 13q14. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Medulloblastom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

7. Einzelfälle embryonaler Nervenzelltumoren bei der Neurofibromatose Typ 1

(Nähere Einzelheiten zur Neurofibromatose Typ 1: siehe vorn, Abschnitt 5.1 Gliome).

Bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 sind vereinzelt Ependymome (ES 96) und embryonale Nervenzelltumoren (LELOUCH-TUBIANA 96, MATSUI 93) beschrieben.

- **Zusammenfassung der genetischen Befunde an Nervenzelltumoren**

1. Besondere Bedeutung der Bildung eines Isochromosom 17 q bei Medulloblastomen

Betrachtet man die genetischen Befunde der Medulloblastome, so weisen 50 % der untersuchten Fälle ein Isochromosom 17q auf. Der Bildung eines Isochromosoms 17q scheint eine besondere Bedeutung für die tumorbiologische Eigendynamik der Medulloblastome zuzukommen.

Nur sechs der 17 pseudo-diploiden – prognostisch ungünstigeren – Tumoren zeigen ein Isochromosom 17. Dagegen weisen alle mehr-als-diploiden Medulloblastome, eines der beiden triploiden Tumoren und vier der sechs tetraploiden Fälle ein Isochromosom 17q auf.

Bei der Bildung eines Isochromosom 17 kommt es zwangsläufig zum Verlust des genetischen Materials des jeweils kurzen Arms beider Chromosomen 17. Beim Medulloblastom könnte daher einem molekular gut charakterisierten Tumorsuppressorgen namens p53 eine besondere Rolle zukommen.

Bekannt wurde die Rolle von p53 bei der Tumorentstehung anhand von Untersuchungen an kolorektalen Karzinomen, insbesondere im Rahmen familiär gehäuft auftretender, mit Kolorektalkarzinomen einhergehender Tumorsyndrome (FEARON VOGELSTEIN 90).

Möglicherweise handelt es sich bei der Bildung eines Isochromosoms 17q auch um zwei entgegengesetzte tumorbiologische Mechanismen.

Zum einen beobachtet man den Zusammenschluss der beiden Chromosomen 17 zu einem einzigen Isochromosom 17q. Die Chromosomenzahl der Tumorzelle wird dadurch um ein Chromosom vermindert.

Zum anderen beobachtet man eine Reihe von Tumoren, die ein oder mehrere Isochromosomen 17q zusätzlich zu zwei "normalen" Chromosomen 17 im Laufe ihrer tumorbiologischen Evolution erworben haben.

Es fällt auf, dass insbesondere die nicht-diploiden Tumoren zusätzliche Isochromosomen 17 im Laufe ihrer zytogenetischen Evolution erwerben. Unter den zahlreichen Isochromosom-17-positiven diploiden – prognostisch ungünstigeren – Tumoren weist nur ein einziges Medulloblastom Isochromosom zusätzlich zu zwei (zumindest mikroskopisch) unauffälligen Chromosomen 17 auf. Unter den nicht-diploiden Medulloblastomen ist der Anteil dieser Tumoren deutlich höher: zwei der mehr-als-diploiden, das triploide und drei der

tetraploiden Medulloblastome weisen das Isochromosom zusätzlich zu zwei intakten Chromosomen 17 auf.

Hypothese: Alternative Erklärungs- und mögliche Lösungsmodelle:

- a) Einerseits wäre auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 neben dem bekannten Tumorsuppressorgen p53 die Existenz weiterer Tumorsuppressorgene zu vermuten.
- b) Möglicherweise beruht die Lösung zu diesen Phänomenen andererseits auch in einem auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisierten Onkogen begründet, dem bei der Entstehung eines Medulloblastoms eine besondere Bedeutung zukommt.

2 a. Bilanzielle Verluste chromosomaler Regionen bei Pinealistumoren des Kindesalters:

1:

Ein Pinealistumor weist an beiden Chromosomen 1 einen bilanziellen Verlust von Material des kurzen Arms aufweist, der die Region 1p36 umfasst.

2 b. Bilanzielle Verluste chromosomaler Regionen bei Medulloblastomen:

Geschlechtschromosomen:

Vier Medulloblastome zeigen den Verlust eines Geschlechtschromosoms (3x X, 1x Y).

17:

Neben dem bilanziellen Verlust von Material des kurzen Arms von Chromosom 17 zeigen:

2:

vier Fälle einen gemeinsamen bilanziellen Verlust der terminalen Region des langen Arms von Chromosom 2

4:

zwei Fälle den bilanziellen Verlust der terminalen Region des langen Arms von Chromosom 4

5:

vier Fälle den bilanziellen Verlust der terminalen Region des langen Arms von Chromosom 5

6:

fünf Fälle den Verlust des langen Arms eines Chromosoms 6

8:

drei Fälle den bilanziellen Verlust der terminalen Region des kurzen Arms von Chromosom 8.

11:

acht Fälle zeigen Rearrangements entweder des langen oder des kurzen Arms von Chromosom 11

16:

vier Fälle zeigen den partiellen Verlust des langen Arms von Chromosom 16 (q12-qter)

18:

zwei Fälle zeigen einen partiellen Verlust des langen Arms von Chromosom 18 (q21-qter und -18)

20:

zwei Fälle einen terminalen Verlust des langen Arms von Chromosom 20 (beide q13-qter)

22:

zwei Fälle den bilanziellen Verlust von Material des langen Arms des Chromosoms 22 (q13-qter und -22q).

3. Bilanzielle Zugewinne chromosomaler Regionen bei Medulloblastomen:

1:

Zwölf Medulloblastome zeigen diverse Zugewinne von Material des Chromosoms 1. Neun Fällen solcher Zugewinne ist die zentromernahe Region des kurzen Arms bis 1p13 gemeinsam. Bei drei Tumoren finden sich bilanzielle Zugewinne der terminalen Region des kurzen Arms (p36).

4:

Vier Fälle zeigen bilanzielle Zugewinne von Anteilen des langen Arms von Chromosom 4.

5:

Fünf Medulloblastome weisen Zugewinne von genetischem Material auf Chromosom 5 auf.

6:

Vier Fälle zeigen bilanzielle Zugewinne am terminalen Ende des langen Arms von Chromosom 6 (q25-qter).

7:

Sechs Fälle weisen bilanzielle Zugewinne von Material auf Chromosom 7 auf.

11:

Vier Fälle verbuchen bilanzielle Zugewinne von genetischem Material auf Chromosom 11.

13:

Bei fünf Medulloblastomen zeigen sich Zugewinne von genetischem Material des langen Arms von Chromosom 13.

17:

Bei Medulloblastomen erweist sich der Zugewinn von genetischem Material des langen Arms auf Chromosom 17 besonders häufig.

18:

Vier Tumoren weisen einen bilanziellen Zugewinn von genetischem Material des Chromosoms 18 auf.

4. Gehäuft auftretende chromosomale Bruchpunktregionen bei Medulloblastomen:

Wo deuten sich bei der Betrachtung der Bruchpunkte "Hot-Spots" chromosomaler Rearrangements an?

Die folgende Zusammenstellung berücksichtigt die Ploidiegrade. Darauf bezieht sich die jeweils letzte Angabe in Klammern.

Beispielsweise "2x Mbl (+2n,3n)" bedeutet: Dieser Bruchpunkt wurde in zwei Tumoren gefunden, von denen einer einen mehr-als-diploiden, der andere einen triploiden Chromosomensatz aufweist.

Ein Medulloblastom weist eine Deletion innerhalb der Genregion des Gens für progressive Kleinhirnataxie auf. Bei dieser rezessiv erblichen Erkrankung wird ein gehäuftes Auftreten von Medulloblastomen beschrieben.

Tab. 33: Bruchpunkte bei Medulloblastomen

# 1	1p13/21	4x Bruchpunkt	Translokation	in 1p21 bei 2x Mbl (2n,4n)
			Translokation	in 1p13 bei 2x Mbl (+2n,4n)
	1q31	2x Bruchpunkt	Translokation	in 1q31 bei 2x Mbl (2n,4n)
# 4	4q35	2x Bruchpunkt	Translokation	in 4q35 bei 2x Mbl (2n,4n)
# 5	5q35	5x Bruchpunkt	Translokation	in 5q35 bei 3x Mbl (3x 2n) bei 2x Mbl (+2n,3n)
# 8	8q11/13	4x Bruchpunkt	Translokation	in 8q11 bei 2x Mbl (2n,3n)
			Translokation	in 8q13 bei 2x Mbl (2n,3n)
# 11	11p11	2x Bruchpunkt	Translokation	in 8p11 bei 2x Mbl (+2n,3n)
	11q11	2x Bruchpunkt	Translokation	in 8q11 bei 2x Mbl (2n,4n)
	11q22	1x Bruchpunkt	Deletion	in 8q22 bei 1x Mbl (4n)
# 20	20q13	3x Bruchpunkt	Translokation	in 20q13 bei 2x Mbl (2x 2n)
			Deletion	in 20q13.3 bei 1x Mbl (2n)

5.3 Genetische Befunde an weiteren Nervensystemtumoren im Kindesalter

5.3.1 Tumoren der Hirnnerven und Rückenmarksnerven

Die Häufigkeit dieser Tumoren im Kindesalter ist äußerst gering. Der Anteil dieser Tumoren an den Hirntumoren des Kindesalters liegt bei 0,4 %. Im Kleinkindesalter treten diese Tumoren noch seltener auf. Ihr Anteil an den Hirntumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten, liegt bei 0,2 %.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine zytogenetischen Befunde von Neurinomen oder Neurofibromen des Kindesalters identifiziert werden.

5.3.2.1 Meningeome

Meningeome treten im Kindesalter um den Faktor 10 seltener auf als im Erwachsenenalter. Der Anteil der Meningeome an den Hirntumoren des Kindesalters liegt unter 2 %. Unter den Hirntumoren, die im Kleinkindesalter auftreten, ist der Anteil der Meningeome etwas höher und liegt bei 3 %.

Die systematische Literaturrecherche hat einen zytogenetischen Befund von Meningeomen im Kindesalter erbracht sowie einen Fall bei einer konstitutionellen Chromosomenveränderung. Es handelt sich um den Befund von zwei Tumoren bei einem achtjährigen Mädchen, das multiple Meningeome aufweist. Zwei der Tumoren wurden zytogenetisch untersucht und weisen eine Monosomie 22 auf. (BATTERSBY 86, WASSON 90, WULLICH 90, BRZOWSKI 92, PEYRARD 94, NG 95, GUILLAMO 2002).

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Einer der Tumoren war mehr-als-diploid. Die Stammlinie wies 52 Chromosomen auf. Der andere der beiden Tumoren wies einen pseudo-diploiden Chromosomensatz auf.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Einer der beiden Tumoren wies zusätzlich zu einer Monosomie 22
Zugewinne ganzer Chromosomen auf.

- 22
+8 +9 +12 +15
+16 +20 +21

Der andere der beiden Tumoren wies neben dem Verlust eines
Chromosoms 22 ein zusätzliches, am langen Arm deletiertes Chromosom 14 auf.

- 22
+14q-

c) Molekulargenetische Untersuchung

In der zytochemischen Untersuchung waren 22 Meningeome des Kindesalters für Vimentin positiv, für GFAP negativ.

Ein Meningeom wurde auf Amplifikationen der Onkogene N-myc, c-myc, gli, neu, L-myc, H-ras, K-ras, N-ras, sis sowie src untersucht und wies für alle untersuchten Genamplifikationen einen negativen Befund auf.

Der oben beschriebene Verlust eines Chromosoms 22 im Tumorgewebe stellt im Erwachsenenalter einen typischen zytogenetischen Befund dar, der mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist.

5.3.2.2 Primär intrakranielle Sarkome

Zu primär intrakraniellen Sarkomen sind keine zytogenetischen Befunde beschrieben. Im Kindesalter ist diese Tumorart sehr selten. Ihr Anteil an den Hirntumoren des Kindesalters liegt bei 0,5 %. Der Anteil der primären Hirnsarkome, die im Laufe der ersten beiden Lebensjahre auftreten, liegt im Vergleich dazu um den Faktor 5 höher bei 2,5 %.

5.3.3 Sellatumoren

Die systematische Literaturrecherche verlief auch bezüglich zytogenetischer Befunde an Kraniopharyngeomen oder Hypophysenadenomen des Kindesalters ergebnislos. Der Anteil der Kraniopharyngeome unter den Hirntumoren des Kindesalters liegt bei 5,5 %. Der Anteil dieser Tumoren im Kleinkindesalter liegt bei 2,6 %.

d) Familiäre Tumoren unter den Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven, den Meningeomen und den Sellatumoren

Bei folgenden erblichen Krankheitsbildern wird ein gehäuftes Auftreten von Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven, von Meningeomen oder von Sellatumoren beschrieben: Carney-Syndrom, multiple endokrine Neoplasie Typ 1, Gorlin-Syndrom, Chordom-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 und Neurofibromatose Typ 2.

1. Gehäuftes Auftreten von psammomatösen melanotischen Schwannomen und Hypophysenadenomen beim Carney-Syndrom

(CARNEY 86, CARNEY 90, CARNEY 98, STRATAKIS 97)

Das Carney-Syndrom ist ein seltenes, dominant erbliches Krankheitsbild, von dem zwanzig Familien weltweit betroffen sind.

Ein Anteil von 55 % der vom Carney-Syndrom Betroffenen erkrankt an einer typischen Sonderform des Neurinoms, dem psammomatösen melanotischen Schwannom (CARNEY 90, CARNEY 98); bei jedem fünften dieser Patienten zeigt das Schwannom ein multiples Auftreten. Der Tumor wird in 69 % der Fälle durch eine operative Entfernung geheilt.

Ein Anteil von 8 % der vom Carney-Syndrom betroffenen Kinder erkrankt an einem Hypophysenadenom, das Wachstumshormon oder seltener Prolaktin freisetzt.

Darüber hinaus erkranken betroffene Kinder auch gehäuft an einem gestielten Myxom der Haut (62 %), das bei jedem zweiten Patienten multiple auftritt und darüber hinaus zu Lokalrezidiven neigt. Von einem Myxom der Haut betroffene Kinder weisen auch gehäuft Herzmyxome auf (81 %). Neben den für das Krankheitsbild charakteristischen Hautpigmentierungen treten bei Betroffenen gehäuft Nebennierenrindenadenome (31 %), Leydigzelltumoren des Hodens, Schilddrüsenkarzinome, Darmkrebs und Pankreastumoren auf.

Die genetische Ursache des Syndrom ist nicht bekannt. Bei einem Teil der Erkrankungen scheint ein Gen in 2p16 beteiligt. Unter den zytogenetischen Befunden bei Kindern weist kein Neurinom oder Meningeom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

2. Gehäuftes Auftreten von malignen Schwannomen, Hypophysenadenomen (und Phäochromozytomen) bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 ist ein dominant erbliches Krankheitsbild. Die Inzidenz dieses Krankheitsbildes ist nicht bekannt.

Um das 15. Lebensjahr wird das Krankheitsbild symptomatisch; bis zum 50. Lebensjahr weisen 80 % der Betroffenen ein Magengeschwür oder eine der typischen, gehäuft auftretenden Stoffwechselerkrankung auf (95 % Nebenschilddrüse, 75 % Inselzellen des Pankreas, 44 % Hypophyse, Nebenniere 16 %).

Neben andern bösartigen Tumoren treten bei Betroffenen gehäuft maligne Schwannome auf. Neben Adenomen im Bereich des Magendarmtrakts und anderer hormonbildender Organe erkranken Betroffene gehäuft an hormonbildenden Nervensystemtumoren wie Hypophysenadenomen und Phäochromozytomen (SKOGSEIT 91, WICK 97).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 11q13. Unter den zytogenetischen Befunden bei Kindern weist kein Neurinom oder Meningeom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

3. Gehäuftes Auftreten von Fibrosarkomen und Meningeomen beim familiären Basalzell-Nävus-Syndrom oder Gorlin-Syndrom

Das Gorlin-Syndrom ist ein dominant erbliches Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 2 unter 100 Tausend. (Nähere Einzelheiten zum Gorlin-Syndrom: siehe vorn, Abschnitt 5.2.3 Embryonale Nervenzelltumoren)

Bei Erwachsenen, die vom Gorlin-Syndrom betroffen sind, treten gehäuft Meningeome und Fibrosarkome auf (EVANS 93a, LEVANAT 96, SHANLEY 94).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 9q22.3 bis q31. Unter den zytogenetischen Befunden bei Kindern weist kein Neurinom oder Meningeom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

4. Gehäuftes Auftreten von Hypophysenadenomen bei familiären Chordomen

Chordome können familiär gehäuft auftreten (FOOTE 58).

In der Literatur sind Einzelfälle beschrieben, bei denen neben Chordomen Hypophysenadenome und Teratokarzinome des Hodens auftraten (GOKALP 91, STEPANEK 98).

Die genetische Ursache des Syndrom ist nicht bekannt.

► Hypothese:

Liegt der Tumorentstehung eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde?

Ein Chordom ist ein seltener, destruktiv wachsender, meist an der Schädelbasis oder im Bereich des Kreuzbeins lokalisierter Tumor. Er geht aus irrtümlich dort verbliebenen embryonalen Zellen der Chorda Dorsalis hervor, die nicht in der Bildung der Bandscheiben aufgegangen sind (Nucleus Pulposus). Dem Hypophysenadenom scheinen zelluläre Migrationsstörungen zugrunde zu liegen, die auch die Entstehungsursache für das Teratokarzinom des Hodens und das Chordom darstellen.

5. Gehäuftes Auftreten von multiplen Meningeomen, Neurofibromen und Phäochromozytomen sowie Neurofibrosarkomen bei der Neurofibromatose Typ 1

(Nähere Einzelheiten zur Neurofibromatose Typ 1: siehe vorn, Abschnitt 5.1 Gliome)

Bei erwachsenen Betroffenen treten in erster Linie gehäuft Tumoren des peripheren Nervensystems auf (Neurofibrome 95 %, Neurofibrosarkome 2 %; weiterhin Phäochromozy-

tome. Neurofibrosarkome sind bei nicht genetisch vorbelasteten Erwachsenen äußerst selten. Statistisch gesehen betrifft daher jedes zweite bösartige Neurofibrosarkom, das klinisch auftritt, betrifft daher statistisch gesehen einen Patienten, der an einer Neurofibromatose Typ 1 leidet (ORTENBERG 2002, SORENSON 86).

Kinder weisen häufig ein angeborenes plexiformes Neurofibrom auf (20 bis 25 %), das nach dem zehnten Lebensjahr maligne entarten kann (5 bis 10 %; ORTENBERG 2002). Neben einem Hirntumor treten bei Kindern seltener multiple Meningeome (2 %; GUILLAMO 2000), Neurofibrome im Bereich des Rückenmarkskanals (3 %; GUILLAMO 2000) sowie vereinzelt ein Neurofibrosarkom auf (GUILLAMO 2003).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 17q11. Unter den zytogenetischen Befunden bei Kindern weist kein Neurinom oder Meningeom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

6. Gehäuftes Auftreten von Akustikusneurinomen und Rückenmarkstumoren, Opticusgliomen, Opticusmeningeomen, Astrozytomen und Ependymomen bei der Neurofibromatose Typ 2

Die Neurofibromatose Typ 2 ist ein dominant erbliches Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 2 unter 100 Tausend.

Damit tritt die Neurofibromatose Typ 2 in der Bevölkerung um den Faktor 10 seltener auf als die Neurofibromatose Typ 1.

Im frühen Erwachsenenalter erkranken nahezu alle von der Neurofibromatose Typ 2 Betroffenen an einem Akustikusneurinom, das bilateral auftreten kann (WERTELKECKI 88), sowie auch gehäuft an Schwannomen oder Neurofibromen anderer Hirnnerven und peripherer Nerven. Wegen der im Erwachsenenalter auftretenden typischen Akustikusneurinome wird die Neurofibromatose Typ 2 – im Unterschied zur Neurofibromatose Typ 1 oder von-Recklinghausen-Erkrankung – auch als zentrale Neurofibromatose bezeichnet (WISHART 1822).

Abgesehen von Akustikusneurinom, erkranken Betroffene insgesamt gesehen überwiegend an Nervensystemtumoren, die im Bereich des Rückenmarks lokalisiert sind. Nur 10 % der Nervensystemtumoren insgesamt treten als Hirntumoren in Erscheinung. Meningeome haben einen Anteil von 18 bis 58 % an den Hirntumoren, die insgesamt gesehen bei von Neurofibromatose Typ 2 Betroffenen auftreten.

Bei betroffenen Kindern stehen allerdings Hirntumoren im Vordergrund der Erkrankung. Meningeome und Ependymome (2,5 bis 6 %) treten dabei am häufigsten auf. Im Bereich

des Sehnerven treten gehäuft Opticusgliome (4 bis 5 %) und Opticusmeningeome (4 %) auf (EVANS 2000). Bei Opticusgliomen handelt es sich um astrozytäre Tumoren; weitere Astrozytome außerhalb des Sehnerven treten bei von Neurofibromatose Typ 2 betroffenen Kindern ebenfalls gehäuft auf (1,6 bis 4 %; EVANS 2000a).

Im Vergleich zur Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen) liegt die Häufigkeit der Erkrankungen an einem Opticusgliom bei der zentralen Neurofibromatose (Typ 2) damit um den Faktor 10 niedriger.

Von der Neurofibromatose Typ 2 Betroffene weisen gehäuft Café-au-lait-Flecken, eine Hautpigmentierung, auf (42 bis 47 %). Ein Anteil von bis zu 68 % der Betroffenen entwickelt Hauttumoren, etwa 10 % der Betroffenen mehr als 10 Hauttumoren pro Patient.

Viele Betroffene leiden an Schwerhörigkeit (45 %) oder Tinnitus (15 %), Hörtests als Reihenuntersuchungen dienen daher zum Screening betroffener Kinder und Jugendlichen (EVANS 2000b, PIKUS 95). Als Folge eines Rückenmarkstumors oder einer peripheren Neuropathie treten gehäuft bei den Patienten Muskelschwäche und Muskelschwund auf (12 %; EVANS 2000a).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 22q12.2.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Unter den zytogenetischen Befunden bei Kindern weist kein Neurinom oder Meningeom einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf. Allerdings weisen ein Esthesioneuroblastom und fünf periphere neuroepitheliale Tumoren einen Bruchpunkt aufgrund einer Translokation in der Region dieses Gens auf.

► Hypothese:

Liegt der Tumorentstehung eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde?

Bei Familienangehörigen, die selbst keines der typischen Merkmale der Neurofibromatose Typ 2 aufweisen oder einem Hirntumor erkranken, lassen sich bereits im Kindesalter Verkalkungen im Hirngewebe nachweisen (WERTELECKI 88). Hier liegt vermutlich sowohl der Entstehung von Hirntumoren bei Betroffenen als auch der Ausbildung verkalkender Gewebenekrosen bei gesunden Verwandten eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes zugrunde. Die augenscheinlich gesunden Verwandten könnten asymptotische Betroffene sein. Die Verkalkungen weisen auf Spontanregressionen von Hirntumoren hin, die sich aufgrund einer Entwicklungsstörung des Gewebes bilden.

Ein Teil der von einer Neurofibromatose Typ 2 betroffenen Kindern erkrankt nicht an einem Opticusgliom, weist allerdings in der radiologisch sichtbare, perineurale Verkalkungen am Sehnerven auf (MAUTNER 96). Diese Verkalkungen weisen ebenfalls auf

Spontanregressionen von Opticusgliomen hin, ähnlich der unklaren radiologischen Hirnbefunde bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 (siehe vorn, Abschnitt 5.1 Gliome).

Für eine Entwicklungsstörung des Nervengewebes spricht auch das gehäufte Auftreten von angeborenen Augenfehlbildungen (Hamartome der Netzhaut 22 %, Katarakte 39 %; EVANS 2000a)

► Hypothese:

Dem klinischen Spektrum der Neurofibromatose Typ 2 liegen später in der Fetalzeit an gesiedelte genetische Ereignisse zugrunde als dem Spektrum der Neurofibromatose Typ 1

Von der zentralen Neurofibromatose (Typ 2) betroffene eineiige Zwillinge stimmen nur grob im Typ der Verlaufsform der Erkrankung überein – z. B. Konkordanz für die milde Verlaufsform der Erkrankung – und unterscheiden sich bezüglich einzelner Erkrankungsmerkmale (BASER 96). Beispielsweise kann einer der Zwillinge an einem Hirntumor erkranken, der andere nicht, oder beide Zwillinge erkranken an verschiedenen Arten von Hirntumoren.

Eineiige Zwillinge, die von einer Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen) betroffen sind, stimmen bezüglich der Ausprägung der Erkrankung vollkommen miteinander überein. Sogar die Anzahl der Hautpigmentierungsstellen bei der Neurofibromatose Typ 1 ist zwischen Zwillingen identisch! (ORTENBERG 2002)

► Vergleich mit konstitutionellen Chromosomenaberrationen: Ringchromosom 22

In der Literatur finden sich etwa 50 Einzelfallbeschreibungen von Patienten mit einem Ringchromosom 22. Neben charakteristischen körperlichen Merkmalen zeigen die Betroffenen eine Beeinträchtigung der Sprachentwicklung und Verhaltensauffälligkeiten (HUNTER 77, ISMAEL 2003, WELEBER 68). Folgende Fallbeschreibungen berichten, dass die Patienten an Tumoren erkrankt sind:

- Zwei Patienten mit Ringchromosom 22 leiden an der Neurofibromatose Typ 2 (DUNCAN 87, TOMMERUP 92)
- Bei zwei Patienten mit Ringchromosom 22 deckte der Autopsiebefund multiple Meningeome in Bereich von Hirn und Rückenmark auf (ARINAMI 86, PETRELLA 93).
- Ein vierjähriges Mädchen mit einem Ringchromosom 22 erkrankte an einem atypischen rhabdoiden Hirnteratom (RUBIO 97; siehe unter: Abschnitt 5.4)

5.4 Genetische Befunde an atypischen rhabdoiden Hirnteratomen

Ein atypisches rhabdoides Hirnteratom ist ein sehr seltener Tumor, der typischerweise bei Kleinkindern im Alter von weniger als 2 Jahren im Bereich von Gehirn und Rückenmark auftritt. Die Mehrzahl - entsprechend etwa 60 % der Tumoren - treten im Bereich des Kleinhirns und benachbarter Strukturen auf.

Es handelt sich um einen Misch tumor, der neben Zellen rhabdoider Differenzierung (gestreifte Muskulatur) neuroepitheliale, epitheliale und mesenchymale Anteile aufweist. Der Anteil der neuroepithelialen Anteile beträgt bis zu 60 %.

(A) Klinischer Verlauf von Erkrankungen an einem atypischen Hirnteratom

Charakteristisch sind ein äußerst aggressives Wachstumsverhalten dieses Tumors und eine infauste klinische Prognose.

Bei einem Drittel der Patienten wird der Tumor erst zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, zu dem bereits eine Aussaat von Tumorzellen über das Nervenwasser mit Absiedlung im Bereich der Hirnhaut stattgefunden hat (Liquordissemination). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate liegt mit einem Wert unter 20 % extrem niedrig.

Operation und Chemotherapie können das Tumorstadium in der Regel nur vorübergehend aufhalten. Die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit liegt bei 11 Monaten.

Der Tumor wird nur in seltenen Einzelfällen überlebt. Zwei solcher Fälle sind in der Literatur beschrieben. Bei einem Fall liegt die postoperative Beobachtungszeit bei 46 Monaten, bei dem anderen Fall bei mehr als fünf Jahren.

(B) Genetische Untersuchung grenzt atypische Hirnteratome vom Medulloblastomen ab

Das bevorzugte Auftreten von atypischen Teratomen betrifft – ähnlich wie bei Medulloblastomen – die hintere Schädelgrube im Bereich Kleinhirn und benachbarte Strukturen.

Die sicherste Abgrenzung atypischer Teratome von Medulloblastomen erfolgt über die zytogenetische Untersuchung:

- Für Medulloblastome sind Veränderungen am langen Arm von Chromosom 17 typisch.
- Atypische Teratome sind durch Veränderungen am langen Arm von Chromosom 22 im Bereich q11.2 gekennzeichnet.

Die derzeit vorliegenden feinstrukturell untersuchten zytogenetischen Befunde an acht solcher atypischer rhabdoider Hirnteratome weisen alle auf (ein) Gen(e) auf dem langen Arm von Chromosom 22 hin, dem (denen) eine besondere Bedeutung in der Entwicklung dieses Tumors zukommen könnte (KARNES 89, WEEKS 89, BIEGEL 90, DOUGLASS 90a, RUBIO 97, BIEGEL 2000).

(C) Hypothese:

genetischer Zusammenhang zwischen Nierentumoren und Hirnteratomen

In 13.5 % der Fälle eines rhabdoiden Tumors der Niere treten gleichzeitig atypische rhabdoide Hirnteratome auf (WEEKS 89). Möglicherweise liegt der Entstehung beider Tumoren ein gemeinsamer genetischer Mechanismus zugrunde (BIEGEL 2000).

Möglicherweise handelt es sich dabei dann sogar um einen ubiquitären Mechanismus der Tumorentstehung über ein Steuerungsgen, das während der Embryonalentwicklung Differenzierungsprozesse in Fetalgeweben steuert. Niere und Nervensystem entstammen in ihrer Embryonalentwicklung nämlich verschiedenen Keimblattgeweben. Das Nervensystem ist ektodermalen Ursprungs, die Niere mesodermalen Ursprungs.

Alternativ könnte die Tumorentstehung von den Anteilen quergestreifter Muskulatur ("rhabdo") in beiden Tumoren zellulär vermittelt werden (atypisches rhabdoides Hirnteratom - rhabdoider Nierentumor). Quergestreiftes Muskelgewebe entstammt in der Embryonalentwicklung wie Nierengewebe ebenfalls dem mittleren Keimblatt (Mesoderm).

Es liegen keine Befunde molekulargenetischer Untersuchungen an atypischen rhabdoiden Hirnteratomen vor.

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Alle acht derzeit untersuchten Tumoren weisen einen pseudo-diploiden Chromosomensatz auf.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Es liegen feinstrukturelle Befunde zu acht Teratomen vor.

Drei Tumoren weisen bei einem pseudo-diploiden Chromosomensatz als einzige chromosomale Veränderung den Verlust eines Chromosoms 22 auf.

-22

Ein Tumor zeigt neben einer Monosomie 22 eine Trisomie 20.

-22

+20

Ein Teratom zeigt neben einer Monosomie 22 und einer Trisomie 20 eine Deletion am langen Arm des verbliebenen Chromosoms 22 (q11).

-22

+20

del(22)(q11)

In einem Tumor ist ausschließlich ein normaler Karyotyp nachweisbar.

Ein Teratom weisen neben Zellen mit einem normalen Karyotyp einige Zellen mit sogenannten Random Losses auf (unsystematische Chromosomenverluste).

Ein Tumor zeigt multiple komplexe Rearrangements und neben mehreren Markerchromosomen eine Translokation zwischen den Chromosomen 1 und 19.

t(1;19)(q25;q13.4)

c) Molekulargenetische Untersuchung

Derzeit liegen noch keine molekularbiologischen Untersuchungen zu rhabdoiden Teratomen vor.

d) Einzelfälle mit konstitutionellen Chromosomenveränderungen

In der Literatur ist der Fall eines vierjährigen Mädchens mit einem konstitutionellen Ringchromosom 22 beschrieben, das wegen eines atypischen rhabdoiden Hirnteratoms behandelt wurde (RUBIO 97). Dies könnte ein Hinweis auf ein weiteres Gen in 22q11.2 sein, dem eine Rolle bei der Tumorentstehung bei atypischen rhabdoiden Hirnteratomen zukommt.

e) Familiäre Tumoren unter atypischen rhabdoiden Hirnteratomen

Atypische rhabdoide Hirnteratome können in familiärer Form auftreten:

1. Gehäuftes Auftreten von Plexuskarzinomen und atypischen rhabdoiden Hirnteratomen (TAYLOR 2000)

Bei den betroffenen Kindern treten gehäuft bösartige Hirntumoren im Bereich der hinteren Schädelbasis auf, insbesondere Plexuskarzinome und maligne rhabdoide Teratome.

Das Gen für diese bislang erst bei einer Familie beschriebene, dominante Krankheitsbild liegt auf 22q11.

5.5 Genetische Befunde an Neuroblastomen

Zu Klinik und Verlauf der Neuroblastome siehe im Folgenden unter Diskussion, Abschnitte 5.1.02 und 5.1.03. Genetische Befunde beim Neuroblastom sind gut in der Literatur belegt (SPRIGGS 62, BECKWITH PERRINS 63, COX 65, CONEN FALK 67, MILES 67, COX 68, LEVAN 68, WHANG-PENG BENNETT 68, MARK 70, WAKONIG-VAARTAJA 71, WONG 71, SANDBERG 72, GERSON 74, BIEDLER SPENGLER 76, BRODEUR 77, DOUGLASS 80, EVANS 80, BRODEUR 81, HAAG 81, BALABAN GILBERT 82a, GUTIERREZ 88, FRANKE LAMPERT 82, GILBERT 82, RAAF 82, BALABAN GILBERT 83, FEDER GILBERT 83, KOHL 83, LOOK 83, REYNOLDS 83, SCHWAB 83, THIELE 83, BRODEUR 84, GILBERT 84, SCHWAB 84a, SCHWAB 84b, BERTHOLD 85, SEEGER 85, VERWEY 85, YANCOPOULOS 85, GRADY-LEOPARDI 86, HOHENFELLNER 86, ISRAEL 86, O'MALLEY 86, SHILOH 86, MORITA 87, CHRISTIAN LAMPERT 88, BRODEUR FONG 89, FONG 89, HAYASHI 89, RITKE 89, SUZUKI 89, WEITH 89, LAUREYS 90, BENARD 91, KELALIS 92).

5.5.1 Genetische Merkmale von Neuroblastomen mit ungünstiger Prognose

Vergleichbar mit der klinischen Erfahrung bei der Behandlung von Medulloblastomen, haben auch bei den Neuroblastomen die pseudo-diploiden und tetraploiden Tumoren die schlechteste Prognose.

Die Mehrzahl dieser Tumoren entspricht einem histologischen Stadium 3 oder 4.

In der Regel weisen diese Neuroblastome strukturelle Veränderungen an Chromosom 1 auf, darunter 70 % der Tumoren strukturelle Veränderungen in Form einer Deletion p31 (FONG 86, HAYASHI 89, WEITH 89).

5.5.2 Genetische Merkmale von Neuroblastomen mit günstiger Prognose

Neuroblastomen mit einer günstigen Prognose entsprechen Tumoren der histologischen Grade 1 und 2. In diese Gruppe gehört ebenfalls die Sonderform des entdifferenzierten Neuroblastoms Grad 4 – in situ (IV-S; EVANS 72). Zum Stellenwert dieser Sonderform wird im Folgenden noch näher eingegangen.

Die Tumoren dieser Gruppe weisen meist weder dmns, hsr, strukturelle Veränderungen an Chromosom 1 noch N-myc-Amplifikationen auf. Als hsr bezeichnet man – ähnlich der dmns – der Zelle Wachstumsvorteile verschaffende amplifizierte Genabschnitte. Sogenannte hsr stellen im Unterschied zu dmns nicht extrachromosomale DNA-Brocken dar,

sondern hsr sind in Chromosomen integriert. In der feinstrukturellen Untersuchung der Tumorzellen stellen sich hsr als zwischen zwei Banden befindliche Region dar, die sich homogen anfärbt. Diese Struktur wurde erstmals 1976 beschrieben (BIEDLER SPENGLER 76).

Prognostisch günstige Neuroblastome haben entweder ein hyper-diploides - mehr-als-diploides - oder ein triploides Genom. Genom bezeichnet die Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle, hier: Chromosomensatz.

Insbesondere der Sonderfall des Neuroblastoms IV-S weist immer einen triploiden Chromosomensatz auf (EVANS 80, BALABAN 83, CHRISTIANSEN LAMPERT 88). Nahezu alle Patienten mit einem prognostisch günstigen Neuroblastom sind jünger als 1 Jahr (BECKWITH 63).

5.5.3 Spontanregression beim Neuroblastom

In der Literatur finden sich eine Reihe von Einzelfallbeschreibungen zur Spontanregression eines Neuroblastoms (BECKWITH 63, CZERNY 07, CUSHING 27b, DOURAIN 80, EVANS 72, HOEHNER 95, HORNSTEIN 60, KNUDSON 80, WELLS 40). Als Ursache werden sowohl zelluläre Apoptosevorgänge (genetisch gesteuerter Zelltod; HOEHNER 95) als auch Umwandlungsprozesse im Sinne einer verspätet eintretenden Ausdifferenzierung zu normalem Gewebe (CUSHING 27) diskutiert; experimentelle Ansätze, eine Ausdifferenzierung der Neuroblastomzellen auszulösen, zeigten bisher allerdings keine klinisch verwertbaren Erfolge.

In-situ-Neuroblastome treten typischerweise innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auf und können innerhalb dieser Zeit auch ohne therapeutische Intervention wieder verschwinden. Gemäß Literaturangaben beträgt ihr Anteil an allen Neuroblastomen zwischen 2 und 8 % (CARLSON 90). Autopsiedaten legen nahe, dass die Rate der In-situ-Neuroblastome innerhalb der ersten drei Monate um den Faktor 40 höher liegt (BECKWITH 63).

In einer bundesweiten multizentrischen Studie in Deutschland wurden 1,5 Millionen Kinder im Alter von 12 bis 18 Monate eingeschlossen (Modellvorhaben zum Neuroblastomscreening, Laufzeit von 1995 bis 2001). Die systematische Reihenuntersuchung auf Abbauprodukte von Katecholaminen (Windeltest; LAUG 78) trug dazu bei, dass bei Neuroblastomen eine hohe Dunkelziffer an lokalisierten Tumorstadien innerhalb derjenigen zeitkritischen Phase aufgedeckt wurde, in der auch In-situ-Neuroblastome auftreten. Der Vergleich mit der Kontrollgruppe legte den Schluss nahe, dass diese in der Interventionsgruppe aufgrund der

systematischen Reihenuntersuchung zusätzlich aufgedeckten Neuroblastome nicht klinisch auffällig geworden wären, mit konventionellen Methoden nicht diagnostiziert worden wären und zwischenzeitlich spontan wieder verschwunden wären (CARLSON 90, HAAS 88, SCHILLING 2002). Die 5-Jahresüberlebensrate für Ins-situ-Neuroblastome beträgt unter Minimaltherapie oder ohne Intervention 70 % (COTTERILL 2000). Statistisch noch belastbarere Aussagen zur 5-Jahresüberlebensrate aus der multizentrischen Studie aus Deutschland werden voraussichtlich 2008 vorliegen. Sie könnten das klinische Verständnis des Neuroblastoms als den häufigsten Tumor des Kleinkindesalters nachhaltig beeinflussen.

5.5.4 Neuroblastomzelllinien

Es gibt eine ganze Reihe aus Neuroblastomen etablierte Zelllinien, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Neuroblastomzelllinien weisen die komplexesten Stammlinien in ihren Karyotypen auf (BIEDLER 73, SCHLESINGER 76, SEEGER 77, MONTGOMERY 83, KOHL 84, BOLEN 85, THIELE 87a, PASQUALE 88, HUNT TEREBA 90). Eine plausible Erklärung hierfür könnte sein, dass diese Zelllinien alle aus Neuroblastomen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gezogen wurden und somit sicherlich nicht für den Querschnitt der klinisch angetroffenen Primärtumoren repräsentativ sind.

Teilweise kam die Etablierung dieser Zelllinien sogar über Verpflanzungen der Tumorzellen in Mäuse zustande, deren Organismus eine angeborene Immunsuppression aufweist. Es ist davon auszugehen, dass die letztendlich aus dieser Prozedur resultierenden permanenten (Wegfall der Wachstumsbegrenzungen) Zelllinien den unterschiedlichsten Selektionsdrücken ausgesetzt waren. Permanent bedeutet: Diese Zelllinien weisen keine Wachstum begrenzenden zellulären Steuerungsmechanismen mehr auf und lassen sich quasi unbegrenzt in Zellkultur halten (solange die Kultur nicht untergeht durch fehlendes Nahrungsangebot oder Überwucherung durch Mikroorganismen).

Die Neuroblastomzelllinien weisen praktisch alle Genamplifikationen für N-myc auf. Auch aus einem anderen Nervenzelltumor des Kindesalters, dem Retinoblastom, etablierte Zelllinien amplifizieren das Onkogen N-myc. Augenscheinlich bieten Amplifikationen des Onkogens N-myc einer Neuroblastomzelle nicht unerhebliche Selektionsvorteile innerhalb wechselnder artifizierender Milieus (YANCOPOULOS 82).

5.5.5 Physiologische Rolle des Onkogens N-myc

Sogenannte Onkogene verdanken ihre Bezeichnung der wissenschaftlichen Annahme, dass diesen Genen eine Schlüsselrolle bei der Tumorentstehung und bei der weiteren Entartung in der Wachstumsdynamik von Tumorzellen zukommt.

Das "N-" in der Bezeichnung bedeutet, dass es sich um ein Onkogen handelt, das ausschließlich Tumoren aus Nervengewebe eigen ist.

Die physiologische Aufgabe des Gens N-myc liegt in der Regulation von Wachstums- und Differenzierungsprozessen im Nervensystem im Laufe der Embryonalzeit.

In fetalem Hirngewebe verschiedener Säugetierorganismen lässt sich eine starke Expression des Gens N-myc nachweisen.

Zu einem späteren Entwicklungszeitpunkt wird die N-myc-Expression dann in der Zelle abgeschaltet. In differenziertem Hirn- und Nierengewebe Erwachsener ist N-myc in der Regel nicht mehr nachweisbar.

Die Erstbeschreibung des Onkogens N-myc geht auf seinen Nachweis in einer Neuroblastomzelllinie zurück (SCHWAB KOHL 83). Beschrieben wird ein - neuronalem Gewebe eigenes - Onkogen (daher "N"-myc) "mit begrenzter Homologie zu c-myc", dem zellulären Onkogen. Das zelluläre Onkogen c-myc hat unter den Tumoren noch ein weiteres Brudergen: das in Lungenkarzinomen häufig amplifizierte Onkogen "L-myc".

Interessanterweise findet man N-myc auch in fetalem Nierengewebe stark exprimiert sowie auch in einem dysembryoplastischen Nierentumor des Kindesalters, dem Wilms' Tumor (NISEN 86). Das wirft die Frage auf, ob es sich bei N-myc tatsächlich ausschließlich um ein Steuerungsgen in der fetalen Hirnentwicklung handelt. Niere und Nervensystem entstammen in der Embryonalentwicklung verschiedenen Keimblattgeweben. Das Nervensystem ist ektodermalen Ursprungs, die Niere mesodermalen Ursprungs. (Vergleiche dazu auch Parallelen zum Auftreten rhabdoider Tumoren der Niere und atypischer rhabdoider Hirnteratome bei demselben Patienten, siehe Abschnitt 4.3.02 Punkt C sowie WEEKS 89 und BEIGEL 2000)

Bei N-myc könnte es sich demnach um einen ubiquitären Marker embryonaler Zellen handeln, der in allen Geweben fetale Entwicklungsprozesse steuert.

Das physiologische inaktive N-myc ist auf Chromosom 2p23-24 lokalisiert. In Tumoren amplifizierte N-myc-Gene findet man immer extrachromosomal auf dmns oder aber im Bereich von hsr lokalisiert (KOHL 83, SCHWAB 84, SHILOH 86).

5.5.6 Grad der Amplifikationen des Onkogens N-myc als prognostischer Marker

In Neuroblastomen hat sich neben dem DNA-Index (dem Ploidiegrad) auch der Grad der N-myc-Amplifizierung als prognostischer Marker herauskristallisiert. DNA-Index und Grad der N-myc-Amplifizierung kombiniert gelten sogar als stärkerer prognostischer Faktor als das Alter oder das histologische Stadium des Tumors.

Seeger und Brodeur haben fast 500 Neuroblastom-Fällen untersucht und kommen dabei zu folgendem Ergebnis: Die 9 bzw. 18 Monate lange Überlebenszeit ohne Auftreten eines Tumorprogresses beträgt bei Neuroblastomen ohne Genamplifikation 61 % bis 70 %. Bei Tumoren mit einer maximal 10-fachen Genamplifikation ist diese zeitlich bezogene Überlebensrate bereits auf 47 % abgesenkt. Bei Tumoren, die eine stärkere Genamplifikation aufweisen (mehr als 10-fache Amplifikation), beträgt diese Rate nur noch 0-5 % (BRODEUR SEEGER 84, SEEGER BRODEUR 85).

5.5.7 Chemotherapieresistenz

Ein vergleichbarer, noch wenig untersuchter Zusammenhang besteht zur Expression für eine Resistenz gegen Chemotherapeutika verantwortlicher Gene im Tumor.

Ein in diesem Zusammenhang untersuchtes Gen für die Glutathion-S-Transferase wird physiologischerweise nur in der Leber exprimiert. Es handelt sich um ein unspezifisches Entgiftungsenzym. Ein weiteres ist das "Multi-Drug-Resistance-Gen-1" (MDR-1). Es ist für die Resistenz von Tumoren gegen mehrere Zytostatika aus der Substanzgruppe verantwortlich, der beispielsweise Adriamycin und Vinblastin angehören. Das Genprodukt des MDR-1-Gens fügt sich zu einem Kanalprotein zusammen, das in die Zellmembran eingelagert wird und so der Tumorzelle ermöglicht, selektiv verschiedene Zytostatika wieder aus der Zelle hinaus zu schaffen.

Benard untersuchte chemotherapeutisch behandelte Patienten mit Neuroblastomen und kam zu folgenden Ergebnissen: Patienten mit Tumoren, bei denen diese beiden Gene nicht exprimiert wurden, liegt die 18-monatige Überlebenszeitrate bei 62 %. Bei Patienten, in deren Tumoren jeweils Expressionen von MDR-1 und Glutathion-S-Transferase nachweisbar waren, war die 18-monatigen Überlebenszeitrate herabgesetzt auf 37 %. (BENARD 91)

Hypothese:

Dieser Befund könnte in folgender therapeutischer Konsequenz umgesetzt werden: Bei sogenannten Non-respondern – das sind die Patienten, die unter der Chemotherapie ein

Fortschreiten der Erkrankung erleben – sollten Proben des Tumorgewebes auf eine Expression von MDR-1 untersucht werden. Wenn die Proben einen positiven Befund im Sinne einer Chemoresistenz zeigen, könnten diese Patienten von einem Wechsel des chemotherapeutischen Schemas profitieren. Statt Adriamycin oder Vinblastin sollte ein Medikament aus einer anderen Substanzgruppe zur Anwendung kommen (Cis-Platin, Carboplatin und andere).

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

59 der in der Literatur beschriebenen Neuroblastome wurden zytogenetisch untersucht.

42 Neuroblastome weisen einen **pseudo-diploiden** Chromosomensatz auf.

Sechs Tumoren haben einen **tetraploiden** Chromosomensatz.

Vier Tumoren weisen eine **pseudo-diploide** und eine **tetraploide** Stammlinie auf.

Drei Tumoren sind **mehr-als-diploid**.

Vier Tumoren weisen einen **triploiden** Chromosomensatz auf.

Zu 40 Neuroblastomen liegen feinstrukturelle Untersuchungen vor. Zu den feinstrukturell charakterisierten Tumoren wurde jeweils auch das klinische Tumorstadium angegeben.

Stadium 1 Drei Neuroblastome zeigen den prognostisch ungünstigen pseudo-diploiden Karyotyp.

Stadium 2 dazu liegen keine veröffentlichten Befunde vor

Stadium 3 83 % dieser Tumoren zeigen einen pseudo-diploiden Chromosomensatz.

Stadium 4 70 % dieser Neuroblastome sind pseudo-diploid und 17 % tetraploid.

Nur drei Neuroblastome sind mehr-als-diploid oder triploid (prognostisch günstig). Sie weisen auch kein deletiertes Chromosom 1 auf.

Unter den zytogenetischen Befunden ist die prognostisch ungünstigere Variante des Tumors wieder deutlich häufiger vertreten als die übrigen Ploidiegrade.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

(A) Diploide oder tetraploide Neuroblastome (prognostisch ungünstig)

Stadium 1

Ein pseudo-diploides Neuroblastom bei einem Mädchen weist einige nicht näher identifizierte Markerchromosomen neben dem Verlust eines X und einem deletierten Chromosom 1 auf, partielle Verluste der langen Arme eines Chromosoms 2 und 11 sowie eine Translokation zwischen einem Chromosom 1 und 5.

- X
del(1)(p13)
del(2)(q37-qter)
del(11)(q25-qter)
t(1;5)(q21;q33)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben mehreren Markerchromosomen den Verlust eines Chromosoms 15 sowie strukturell veränderte lange Arme eines Chromosoms 11, 13 und 14.

- 15
mar(11q)
mar(13q)
mar(14q)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom weist neben komplexen chromosomalen Veränderungen dmins auf.

dmin

Stadium 2

Es liegen keine zytogenetischen Befunde zu Neuroblastomen Stadium 2 vor.

Stadium 3

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben dem Verlust des Y-Chromosoms hsr (siehe oben) und einem deletierten Chromosom 1 partielle Verluste des kurzen Arms eines Chromosoms 3 sowie des langen Arms eines Chromosoms 11.

-Y
hsr
del(1)(p32)
del(3)(p25-pter)
del(11)(q25-qter)
dmins
del(1)(p32-pter)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben dmins einen partiellen Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1.

Ein pseudo-diploides Neuroblastom bei einem Mädchen zeigt neben dem Verlust eines X mehrere Markerchromosomen sowie ebenfalls dmins und partielle Verluste des kurzen Arms eines Chromosoms 1 und des langen Arms eines Chromosoms 20.

-X
dmin
del(1)(p32-pter)
del(20)(q13-qter)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben mehreren Markerchromosomen den Verlust eines Chromosoms 22, weiterhin einen nicht näher identifizierten partiellen Verlust am kurzen Arm eines Chromosoms 1 sowie strukturell veränderte lange Arme der Chromosomen 19 und 20.

-22
del(1p)
mar(19q)
mar(20q)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom weist neben weiteren chromosomalen Veränderungen eine nicht näher charakterisierte Translokation der Chromosomen 1 und 11 sowie dmins auf.

dmin
t(1p;11p)

Stadium 3 bis 4

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt als konsistente Veränderung ein deletiertes Chromosom 6.

del(6)(q25)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben dem Verlust eines Chromosoms 21 partielle Verluste am kurzen Arm eines Chromosoms 1 sowie am langen Arm eines Chromosoms 14 bei partiellen Zugewinnen von Material des langen Arms des gleichen Chromosoms sowie eines Chromosoms 8.

-21
del(1)(p32-pter)
del(14)(q24-q31)
+mar(14)(q11-q24)
+mar(8)(q24-pter)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom weist neben dmins Verluste der Chromosomen 15 und 18 sowie partielle Verluste an beiden Chromosomen 1 sowie an den langen Armen eines Chromosoms 6 und eines Chromosoms 11 sowie den Zugewinn eines Chromosoms 14 auf.

dmin
-15 -18
del(1)(q32-p31)
del(1)(p13-pter)
del(6)(q23)
del(11)(q23)
+14

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt ein deletiertes Chromosom 22 als konsistente Veränderung.

del(22)(q13)

Ein tetraploides Neuroblastom zeigt je zwei deletierte Chromosomen 1, 10 und 17.

del(1)(p22)
del(1)(p22)
del(10)(q22)
del(10)(q22)
del(1)(p11)
del(1)(p11)

Stadium 4

Ein pseudo-diploides Neuroblastom bei einem Mädchen zeigt neben dem Verlust eines X ein deletiertes Chromosom 1 als konsistente Veränderung.

**-X
del(1)(p13)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom bei einem Jungen zeigt neben dem Verlust des Y-Chromosoms und einen partiellen Verlust am kurzen Arm eines Chromosoms 1 sowie ein invertiertes Chromosom 16.

**-Y
del(1)(p34-pter)
inv(16)(p13q22)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben mehreren Markerchromosomen den partiellen Verlust des kurzen Arms eines Chromosoms 1.

del(1)(p34)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom bei einem Jungen zeigt neben dmns den Verlust des Y-Chromosoms, ein deletiertes Chromosom 11 sowie den partiellen Verlust des kurzen Arms eines Chromosoms 1.

**-Y
dmin
del(11)(p13)
del(1)(p12-pter)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt partielle Verluste des kurzen Arms eines Chromosoms 1, des langen Arms eines Chromosoms 5 sowie des langen Arms eines Chromosoms 12.

**del(1)(p12-pter)
del(5)(q34-qter)
del(12)(q24)**

Bei der Knochenmarksuntersuchung eines Patienten mit einem Neuroblastom fielen dmns vor dem Auftreten klinischer Zeichen des späteren Rezidivs auf.

dmin

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben komplexen Rearrangements dmns.

dmin

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt zwei identische Translokationschromosomen, an denen die Chromosomen 1, 2 und 7 beteiligt sind.

**t(1;2;7)(p31;p12;p22)
t(1;2;7)(p31;p12;p22)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben dmns und einem deletierten Chromosom 1 nicht näher identifizierte strukturelle Veränderungen der langen Arme eines Chromosoms 6, 13 und 16.

**dmin
del(1)(p32)
mar(6q) mar(13q)
mar(16q)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt neben dmns einen partiellen Verlust am kurzen Arm eines Chromosoms 1 und nicht

**dmin
del(1)(p32-pter)**

näher identifizierte strukturelle Veränderungen der langen Arme eines Chromosoms 11 und 17.

mar(11q) mar(17q)

Ein pseudo-diploides Neuroblastom weist mehrere hsr auf, eines lokalisiert am kurzen Arm eines Chromosoms 13.

hsr

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt dmins, den Verlust eines Chromosoms 22, ein deletiertes Chromosom 1, einen partiellen Verlust des langen Arms eines Chromosoms 5, den strukturell veränderten kurzen Arm eines Chromosoms 9 sowie den Zugewinn eines Chromosoms 17.

**dmin
del(1)(p31)
del(5)(q15-qter)
mar(9p)
+17**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt dmins, partielle Verluste des kurzen Arms eines Chromosoms 1, des langen Arms eines Chromosoms 4, des langen Arms eines Chromosoms 11, des kurzen Arms eines Chromosoms 17 und des langen Arms eines Chromosoms 19 sowie zwei Translokationschromosomen.

**dmin
del(1)(p21)
del(4)(q21)
del(11)(q21)
del(17)(p11)
del(19)(q13)
t(4;10)(q21;q26)
t(17;18)(q21;p11)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt dmins, ein deletiertes Chromosom 1 sowie ein Translokationschromosom.

**dmin
del(1)(p34)
t(17;20)(q21;q13)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom zeigt dmins, den partiellen Verlust des kurzen Arms eines Chromosoms 1 sowie zwei Translokationschromosomen.

**dmin
del(1)(p32-pter)
t(11;17)(q24;q21)
t(10;13)(q11;p11)**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom mit einer pseudo-diploiden und einer tetraploiden Stammlinie zeigt in allen untersuchten Zellen dmins sowie eine hsr, die den langen Arm des Chromosoms 9 mit dem langen Arm des Chromosoms 13 verbindet.

**dmin
hsr**

Ein pseudo-diploides Neuroblastom mit einer pseudo-diploiden und einer tetraploiden Stammlinie zeigt in allen untersuchten Zellen eine die Chromosomen 9 und 13 verbindende hsr.

hsr

Ein tetraploides Neuroblastom zeigt neben dmins und komplexen Rearrangements ein deletiertes Chromosom 1.

**dmin
del(1)(p32)**

Ein tetraploides Neuroblastom zeigt neben komplexen Rearrangements die gleiche Deletion eines Chromosoms 1 sowie eine weitere Deletion eines Chromosoms 20.

**del(1)(p32)
del(20)(q12)**

Ein tetraploides Neuroblastom zeigt neben komplexen Rearrangements den partiellen Verlust des kurzen Arms eines Chromosoms 1.

del(1)(p34-pter)

Ein tetraploides Neuroblastom zeigt neben komplexen Rearrangements den Verlust des vollständigen kurzen Arms eines Chromosoms 1 sowie den partiellen Verlust des langen Arms eines Chromosoms 13.

**del(1)(cen-pter)
del(13)(q34-qter)**

Keine Angabe des Tumorstadiums

Zwei weitere pseudo-diploide Neuroblastome ohne Angabe des Tumorstadiums weisen ebenfalls beide eine Deletion des kurzen Arms eines Chromosoms 1 auf.

del(1p)

Einer der Tumoren zeigt zusätzlich eine strukturelle Auffälligkeit am langen Arm eines Chromosoms 22.

**del(1p)
mar(22q)**

(B) Andere Ploidiegrade (prognostisch günstiger)

Stadium 1

Es liegen keine zytogenetischen Befunde zu Neuroblastomen Stadium 1 vor außerhalb der drei Tumoren, die einen pseudo-diploiden Chromosomensatz aufweisen (siehe oben).

Stadium 2

Es liegen keine zytogenetischen Befunde zu Neuroblastomen Stadium 2 vor.

Stadium 3

Ein triploides Neuroblastom zeigt komplexe, nicht näher identifizierte Chromosomenveränderungen.

cx

Stadium 3 bis 4

Ein mehr-als-diploides Neuroblastom weist neben dmins Zugewinne je eines kompletten Chromosoms 1, 20 und 15 sowie partielle Zugewinne von Material des kurzen Arms von Chromosom 1 und Material des Chromosoms 4 auf, daneben zwei Translokationschromosomen.

dmin
+1 +20 +15
+mar(1)(p32-p13)
+mar(4)(pter-q31)
t(3;15)(q13;q26)
t(7;11)(q36;q13)

Stadium 4

Ein triploides Neuroblastom bei einem Jungen zeigt neben dmins und dem Verlust des Y-Chromosoms ein Isochromosom 17q, Zugewinne je eines Chromosoms 12, 15 und 22 sowie einen partiellen Zugewinn von Material des Chromosoms 3.

-Y
dmin
iso(17q)
+12 +15 +22
+mar(3)(p21-qter)

c) Molekulargenetische Untersuchung

Zusammenfassung und klinische Relevanz der molekulargenetischen Befunde beim Neuroblastom siehe oben.

Neuroblastom im Erwachsenenalter

Ein Fall des äußerst seltenen Neuroblastoms im Erwachsenenalter wurde ebenfalls feinstrukturell zytogenetisch untersucht (VERWEY 85).

Dieser Tumor zeigt zwei Stammlinien.

Eine zeigt als einzige Auffälligkeit ein zusätzliches inkomplettes Isochromosom 1q -. Dieser Befund entspricht bilanziell einer partiellen Tetrasomie 1q21-qter.

+der(1)(qter-qcen::q21-qter)

Die zweite Stammlinie zeigt eine partielle Tetrasomie q12-q32.

+der(1)(pter-q32::q12-qter)

In beiden Stammlinien finden sich also zwei – zumindest auf der mikroskopisch sichtbaren Ebene – intakte kurze Arme des Chromosoms 1, auffällig ist eine Anhäufung von Material des langen Arms von Chromosom 1.

Dieser Befund wirft die Frage auf, ob möglicherweise – neben einem Tumorsuppressorgen auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 – bei Neuroblastomen auf dem langen Arm des Chromosoms ein Onkogen zu vermuten ist.

Sieht man unter diesem Gesichtspunkt nochmals die zytogenetischen Befunde der Kinder mit einem Neuroblastom durch, so lässt sich diese Vermutung nicht sehr stark erhärten: Ein bilanzieller Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 1 findet sich außer im Fall des Neuroblastoms bei einem Erwachsenen nur noch bei einem einzigen anderen Tumor, einem Neuroblastom im Stadium 3.

d) Einzelfälle mit konstitutionellen Chromosomenveränderungen

In der Literatur ist der Fall eines Jungen mit einem angeborenen Neuroblastom Stadium 3 beschrieben. Das Kind weist in allen Körperzellen eine sogenannte konstitutionelle Translokation auf, die das Chromosom 1 einbezieht. Sein Karyotyp lautet:

46, XY, t(1;17)(p36;q12-21)

Leider misslang in diesem Falle eine zytogenetische Charakterisierung des Tumorgewebes.

Der Translokationsbruchpunkt auf Chromosom 1 ist als deutlicher Hinweis darauf zu betrachten, dass die allen Deletionen gemeinsame sogenannte "consensus deletion" tatsächlich in 1p36.1-2 lokalisiert ist.

Weiterhin weist dieser Fall auf eine mögliche Bedeutung der Translokationsbruchpunkte auf dem langen Arm des Chromosoms 17 hin.

e) Familiäre Tumoren unter den peripheren Neuroblastomen und anderen Tumoren des peripheren Nervensystems

Bei folgenden erblichen Krankheitsbildern wird ein gehäuftes Auftreten von peripheren Neuroblastomen und anderen Tumoren des peripheren Nervensystems beschrieben: multiple endokrine Neoplasie Typ 1, multiple endokrine Neoplasie Typ 2A und Typ 2B, familiäres Paragangliom-Syndrom, von-Hippel-Lindau-Syndrom und Rubinstein-Taybi-Syndrom.

1. Gehäuftes Auftreten von Phäochromozytomen, (malignen Schwannomen und Hypophysenadenomen) bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 ist ein dominant erbliches Krankheitsbild. Die Inzidenz dieses Krankheitsbildes ist nicht bekannt.

(Nähere Einzelheiten zur multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1: siehe vorn, Abschnitt 5.3 Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven, Meningeome und den Sellatumoren)

Neben Adenomen im Bereich des Magendarmtrakts und anderer hormonbildender Organe erkranken Betroffene gehäuft an Nervensystemtumoren hormonbildender Organe wie Phäochromozytomen und Hypophysenadenomen (SKOGSEIT 91, WICK 97).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 11q13.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Ein **Neuroblastom Grad 3** weist einen Bruchpunkt in der Region des Gens aufgrund einer Translokation auf. Zusätzlich weisen **zwei Ependymome Grad 2** einen Bruchpunkt in dieser Genregion auf (jeweils aufgrund einer Deletion und aufgrund einer Translokation).

2. a) Gehäuftes Auftreten von Phäochromozytomen bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2A ist ein dominant erbliches Krankheitsbild. Bereits im Kleinkindesalter treten medulläre Schilddrüsenkarzinome in lokal fortgeschrittenem Stadium auf. Ein Anteil von 20 % an alle in der Bevölkerung Patienten, die am medullären Schilddrüsenkarzinom erkranken, ist entweder von der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A, der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2B oder dem mit den beiden anderen Krankheitsbildern eng verwandten familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms betroffen (LEDGER 95).

Unter den von der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A Betroffenen treten gehäuft Phäochromozytome (10 bis 50 %) und Nebenschilddrüsenhyperplasie (10 bis 20 %) auf (MULLIGAN 94).

2. b) Gehäuftes Auftreten von Phäochromozytomen sowie Ganglioneuromen des Magendarmtrakts und Schleimhautneuromen bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2B

Dieselben Tumorerkrankungen – medulläre Schilddrüsenkarzinome, daneben gehäuftes Auftreten von Phäochromozytomen (10 bis 50 %) und Nebenschilddrüsenhyperplasien (10

bis 20 %) – weist das verwandte Krankheitsbild der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2B auf.

Hier erkranken allerdings darüber hinaus nahezu alle Betroffenen zusätzlich an Ganglioneuromen des Magendarmtrakts und Schleimhautneuromen (HOFSTRA 94, ROMEO 94). Das Erkrankungsalter für alle Tumoren liegt bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A niedriger als beim Typ 2A und die Tumoren zeigen ein noch aggressiveres tumorbiologisches Verhalten (LEDGER 95)

Das für beide Krankheitsbilder verantwortliche Gen liegt in 10q11.2.

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Ein **Neuroblastom Grad 4** weist einen Bruchpunkt in der Region des Gens aufgrund einer Translokation auf.

3. Gehäuftes Auftreten von Phäochromozytomen und Paragangliomen beim familiären Paragangliom-Syndrom

Das familiäre Paragangliom-Syndrom ist ein seltenes, dominant erbliches Krankheitsbild. Weltweit sind neun von diesem Krankheitsbild betroffene Familien beschrieben.

Im frühen Erwachsenenalter treten Paragangliome auf, die bevorzugt vom Glomus Caroticum ausgehend an der Gabelung der Halsschlagader (93 %) oder vom Glomus Jugulare an der Schädelbasis (38 %) ausgehen. Daneben erkranken Betroffene gehäuft an Phäochromozytomen (BAYSAL 2002, CARNEY 2002, GRUFFERMAN 80).

Das Krankheitsbild tritt in zwei verschiedenen Typen mit vergleichbarem klinischen Verlauf auf, für deren Entstehung jeweils ein Gene in 11q13.1 und in 11q23 verantwortlich ist (BAYSAL 97).

► Vergleich mit dem Genmuster sporadischer Nervensystemtumoren bei Kindern:

Unter den zuvor beschriebenen zytogenetischen Befunden weist ein **Neuroblastom Grad 3** - sowie zwei Ependymome Grad 2 - Bruchpunkte in der Region 11q13 auf.

Bei einem **Neuroblastom Grad 4** – sowie sechs Neuroepitheliomen und einem triploiden Medulloblastom – zeigen sich Bruchpunkte in der Region 11q23.

► Hypothese:

Den für familiäre Paragangliome verantwortlichen Genen auf dem langen Arm von Chromosom 11 scheint eine besondere Bedeutung bei der Tumorentstehung auch bei sporadisch auftretenden Neuroblastomen und peripheren Neuroepitheliomen sowie Medulloblastomen zuzukommen.

4. Gehäuftes Auftreten von Phäochromozytomen oder Phäochromozytomen kombiniert mit Nierenzellkarzinomen beim von-Hippel-Lindau-Syndrom (ZBAR 96)

Das von-Hippel-Lindau-Syndrom ist ein dominant erbliches Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 3 unter 100 Tausend.

Das Krankheitsbild tritt in drei verschiedenen Typen auf; denen im Kindesalter auftretende Angiome der Netzhaut sowie gehäuft auftretende Hämangioblastome des ZNS (50 bis 90 %) gemeinsam sind. Während die Hämangioblastome im Bereich des Gehirns für jeden zweiten Todesfall unter den Betroffenen verantwortlich sind, liegen bis zu 35 % der Hämangioblastome im Rückenmark und können insbesondere im Bereich der Nervenwurzeln des Rückenmarks unsymptomatisch bleiben, wie Sektionsuntersuchungen zeigen. Betroffene weisen gehäuft Zystenbildungen (Pankreas 30 %, Nebenhoden 27 %, Leber 17 %, Milz 7 %) und Adenome in den Organen (Pankreas 7 %) auf oder erkranken am Pankreaskarzinom (25 %).

Bei zwei der drei klinischen Formen der erblichen Netzhautangiomatose (von-Hippel-Lindau-Syndrom) treten gehäuft Phäochromozytome auf. Familiäre Fälle, bei denen die Betroffenen an einem Phäochromozytom und einem Nierentumor erkranken (Nierenzellkarzinom 35 bis 75 % der Fälle, gutartige Nierenveränderungen 20 bis 1000 %), lassen sich dabei von familiären Fällen unterscheiden, bei denen keine Nierentumoren, sondern nur Phäochromozytome auftreten. Bis zum 30. Lebensjahr erkranken 4 bis 17 % der Betroffenen an einem Phäochromozytom, dabei jeder dritte bis vierte dieser Phäochromozytompatienten an einem bilateralen Phäochromozytom.

Es treten auch familiäre Fälle mit gehäuften Nierenzellkarzinomen ohne Phäochromozytome auf – Patienten mit konstitutioneller Chromosomentranslokation t(2;8)(p14;q24).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 3p25 bis p26. Unter den zytogenetischen Befunden bei Kindern weist kein peripheres Neuroblastom oder anderer Tumor des peripheren Nervensystems einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

5. Gehäuftes Auftreten von Neuroblastomen oder Phäochromozytomen beim Rubinstein-Taybi-Syndrom (BONIOLI 92, IHARA 99)

Das Rubinstein-Taybi-Syndrom ist ein häufiges Krankheitsbild. Unter den geistig behinderten Patienten eines Pflegeheims ist 1 Patient unter 300 bis 500 Pflegeheimbewohnern von diesem dominant erblichen Krankheitsbild betroffen.

Bei etwa 5 % der Patienten treten gehäuft Tumoren auf, insbesondere auch Tumoren des Nervensystems. Fallberichte liegen vor zu Oligodendrogliomen, Medulloblastomen, Neu-

roblastomen, Phäochromozytomen, Meningeomen und Phäochromozytomen (BILIR 90, BONIOLI 2000, EVANS 93b, IHARA 99, MICHAEL 2001, MILLER 95, RUBINSTEIN 95, SKOUSEN 96, TAYLOR 2001).

Das für das Krankheitsbild verantwortliche Gen liegt in 16q13.3. Unter den zytogenetischen Befunden weist kein Neuroblastom oder anderer Tumor des peripheren Nervensystems einen Bruchpunkt in der Region dieses Gens auf.

- **Zusammenfassung der genetischen Befunde an peripheren Neuroblastomen**

1. **Besondere Bedeutung von Rearrangements von Chromosom 1 bei Neuroblastomen**

- 1 a. **Bilanzielle Verluste chromosomaler Regionen auf Chromosom 1:**

Betrachtet man die Befunde der Neuroblastome, die ein Rearrangement des kurzen Arms von Chromosom 1 aufweisen, so zeigt sich:

- 1x der Verlust fast **des gesamten Chromosoms 1**
- 4x der Verlust des **kurzen Arms von Chromosom 1 ab der Zentromerregion**
- 5x ein Verlust nach **1p12**
- 1x ein Verlust nach **1p13**
- 3x ein Verlust nach **1p21**
- 1x ein Verlust nach **1p22**
- 10x ein Verlust nach **1p31**
- 4x ein Verlust nach **1p32.**

(1)(p34.1-1pter)

Insgesamt zeigt sich demnach in 28 Fällen ein allen Fällen übereinstimmender Verlust, der die terminale Region des kurzen Arms von Chromosom 1 einschließt.

- 1 b. **gehäuft auftretende Bruchpunktregionen auf Chromosom 1:**

Betrachtet man die Bruchpunkte der Rearrangements, so findet sich ein Bruchpunkt in **1p36** nur bei dem einen Fall eines angeborenen Neuroblastoms mit konstitutioneller Chromosomenanomalie.

Die Verteilung der übrigen Bruchpunkte auf Chromosom 1 wird in der folgenden Tabelle wiedergegeben (**Tab. 32**).

"T" bedeutet dabei, der Bruchpunkt ergibt sich aus einer Translokation. "del" bedeutet, der Bruchpunkt resultiert aus einer Deletion des Chromosoms an dieser Stelle. Die Angabe des Tumorstadiums ist im Folgenden als beispielsweise "Nbl-3" für Neuroblastom Stadium 3 abgekürzt.

Tab. 34: a) Bruchpunkte auf Chromosom 1 bei Neuroblastomen

kurzer Arm des Chromosoms 1

1x	Bruchpunkt in 1p36	Translokation bei angeborenem Neuroblastom	Nbl-3
3x	Bruchpunkt in 1p34	Translokation bei 3x	Nbl-4
8x	Bruchpunkt in 1p32	Translokation bei 4x	Nbl-3 sowie 4x Nbl-4
3x	Bruchpunkt in 1p31	Translokation bei 2x Nbl-3 Deletion bei 1x Nbl-4	
1x	Bruchpunkt in 1p22	Translokation bei 1x	Nbl-4
4x	Bruchpunkt in 1p13	Translokation bei 2x	Nbl-3 sowie 2x Nbl-4

langer Arm des Chromosoms 1

1x	Bruchpunkt in 1q21	Deletion	bei 1x Nbl-1
1x	Bruchpunkt in 1q32	Translokation bei 1x	Nbl-3

2. Besondere Bedeutung von Rearrangements von Chromosom 17 bei Neuroblastomen

2 a. Bilanzielle Verluste chromosomaler Regionen auf Chromosom 17:

Ein nächster "Hot-Spot" für chromosomale Rearrangements scheint sich auf Chromosom 17 zu befinden.

4x Verlust des **kurzen Arms von Chromosom 17 ab der Zentromerregion**
2x **Nbl-3** 2x **Nbl-4**

Im Fall des angeborenen Neuroblastoms zeigt der betroffene Patient aufgrund der konstitutionellen Translokation in allen Körperzellen einen bilanziellen partiellen Verlust von Material des langen Arms von Chromosom 17.

46, XY, -(17)(q12-q21)

2 b. Bilanzielle Zugewinne chromosomaler Regionen auf Chromosom 17:

2x Zugewinn des **langen Arms von Chromosom 17 ab der Zentromerregion**
2x **Nbl-4**

1x **Isochromosom 17q** bei triploidem Neuroblastom Stadium 4

Tab. 34: b) gehäuft auftretende Bruchpunktregionen auf Chromosom 17

3x Bruchpunkt in **17q21** Deletion in 2x **Nbl-4**
Translokation im Fall des **angeborenen Nbl-3**

1x Bruchpunkt in **17q22** Deletion in 1x **Nbl-4**

3. Rearrangements weiterer Chromosomen bei Neuroblastomen

3 a. Bilanzielle Verluste weiterer chromosomaler Regionen:

Die auf folgenden Chromosomen lokalisierten partiellen Verluste könnten ebenfalls bei Neuroblastomen von Bedeutung sein:

Geschlechtschromosom:

Sieben Fälle zeigen den Verlust eines Geschlechtschromosoms (3x X, 4x Y).

22:

Drei Fälle zeigen Verlust von Material des Chromosoms 22. **-(22)(22q13)**

In einem Fall handelt es sich um eine partielle Deletion.

In zwei Fällen ist je ein Chromosom 22 verloren gegangen. **-22**

3 b. gehäuft auftretende Bruchpunktregionen auf weiteren Chromosomen:

Folgende (unmittelbar benachbarte) chromosomale Regionen könnten "Hot-Spots" untergeordneter Bedeutung für chromosomale Rearrangements beim Neuroblastom darstellen (**Tab. 34**):

Zwei Neuroblastome und sechs periphere Neuroepitheliome weisen Bruchpunkte in der Region der Gene auf, die für die Entstehung familiärer Paragangliome verantwortlich sind.

Tab. 35: weitere gehäuft auftretende Bruchpunktregionen bei Neuroblastomen

# 3	3q21	2x Bruchpunkt	Translokation in q21 bei 1x Nbl-3 1x Nbl-4
# 5	5q33/34	2x Bruchpunkt	Deletion in q33 bei 1x Nbl-1 Translokation in q34 bei 1x Nbl-4
# 11	11q24	2x Bruchpunkt	Deletion in q24 bei 1x Nbl-1 1x Nbl-3
	11q25	2x Bruchpunkt	Translokation in q25 bei 1x Nbl-1 1x Nbl-4
# 14	14q24/31	3x Bruchpunkt	Translokation in q24 bei 2x Nbl-3 Translokation in q31 bei 1x Nbl-3
# 20	20q13	2x Bruchpunkt	Deletion in q13 bei 1x Nbl-4 Translokation in q13 bei 1x Nbl-3

5.6 Genetische Befunde an peripheren Neuroepitheliomen des Kindesalters

Dieser Tumor wird auch als primitives Neuroepitheliom oder PNET – primitiver neuroepithelialer Tumor – bezeichnet. Klinisch lässt sich die Diagnose eines peripheren Neuroepithelioms erst nach erfolgtem Ausschluss eines Neuroblastoms als Primärtumor stellen. Zur Entstehung peripherer Neuroepitheliome: Bei jüngeren Kindern liegt die Annahme nahe, dass es sich bei dem Tumorgewebe um eine Residualmetastase nach erfolgter Spontanregression des primären Neuroblastoms handeln könnte. Diese Annahme wird durch die unten aufgelisteten Befunde der zytochemischen und auch der zytogenetischen Untersuchungen widerlegt (FRACCARO 80, ZACKAI EMANUEL 80, ISELIUS 83, WHANG-PENG 83, TURC-CAREL 84, DOUGLASS 85, GRIFFIN 86, ISRAEL 86, WHANG-PENG 86, THIELE 87a, THIELE 87b, MCKEON 88, DOUGLASS 90b, MIOZZO 90, AMBROS 91).

(A) Zytochemische Abgrenzung peripherer Neuroepitheliome vom Neuroblastom

Vergleicht man einmal das Enzymmuster für den Stoffwechsel von Neurotransmittern (Botenstoffen des Nervengewebes) eines Neuroblastoms mit dem eines peripheren Neuroepithelioms, so kann man mittels dieser Untersuchungen beide Tumorentitäten klar voneinander abgrenzen.

Bei Neuroblastomen sind in der Regel Stoffwechselprodukte der Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems nachweisbar, sogenannte Katecholamine. Diese Tatsache bildet die Grundlage des Versuchs eines Screenings auf Neuroblastome innerhalb des ersten Lebensjahres (siehe Abschnitt 5.1.02).

Im Unterschied zum Neuroblastom sind bei peripheren Neuroepitheliomen dagegen Aktivitäten der Acetylcholin-Transferase nachweisbar, eines Enzyms, das für das parasympathische Nervensystem typisch ist.

Beide Tumoren haben ihren Ursprung demnach in verschiedenen Anteilen des Nervensystems.

(B) Renaissance von Cohnheims Keimversprengungstheorie

Die Doktrin Cohnheims besagt, dass Tumoren aus versprengtem embryonalen Keimgewebe aus der Embryonalzeit entstehen (COHNHEIM 1882).

Eine zweite Hypothese sieht daher den Ursprung eines solchen peripheren Neuroepithelioms in sogenannten aberranten Zellen, die aus der embryonalen Neuralleiste stammen.

Diese Zellen haben sich sozusagen während der embryonalen Organentwicklung verirrt. Sie stellen quasi an falscher Stelle liegende gebliebene Urzellen des späteren Nervengewebes dar.

Alternativ könnte es sich auch um Vorläuferzellen von Schwann-Zellen oder von Melanocyten handeln.

(C) Zytogenetische Abgrenzung peripherer Neuroepitheliome vom Neuroblastom

Zytogenetische Untersuchungen peripherer Neuroepitheliome haben gezeigt, dass in diesem Tumor im Unterschied zum Neuroblastom nahezu in allen Fällen eine charakteristische Chromosomentranslokation zwischen den Chromosomen 11 und 22 vorliegt.

Überraschende Parallele: Auch 75 % der ossären Form eines Ewing-Sarkoms weisen eine molekularbiologisch nachweisbar identische Translokation dieser beiden Chromosomen auf (AMBROS 91). Auch immunchemische Untersuchungen beider Tumoren zeigen eine überraschende Übereinstimmung.

Hier könnte es sich um dieselbe Tumorentität handeln, die sich lediglich zu verschiedenen Lebensaltern in unterschiedlichen Organsystemen manifestiert.

Aus genetischer Sicht könnte es sich beim peripheren Neuroepitheliom auch um die sogenannte "First-Hit-Precursor-Lesion" eines Ewing-Sarkoms handeln (siehe Abschnitt 5.2.01).

a) Ploidie und grobstrukturelle chromosomale Auffälligkeiten

Zehn Neuroepitheliome wurden auch feinstrukturell untersucht.

Acht dieser Tumoren sind pseudo-diploid.

Ein Neuroepitheliom ist mehr-als-diploid.

Ein Tumor weist einen tetraploiden Chromosomensatz auf.

b) Feinstrukturelle Untersuchung

Ein pseudo-diploides Neuroepitheliom zeigt neben einem deletierten Chromosom 10 den Zugewinn sowohl eines weiteren Chromosoms 1 als auch eines Isochromosoms 1q, weiterhin partielle Zugewinne von Material des langen Arms von Chromosom 1 im Sinne eines unvollständigen Isochromosoms 1q sowie partielle Zugewinne von Material des kurzen Arms von Chromosom 2 und des langen Arms des gleichen Chromosoms, außerdem statt der häufig beobachteten Translokation zwischen 11 und 22 eine Translokation zwischen 1 und 11 sowie 5 und 13.

Ein pseudo-diploides Neuroepitheliom zeigt neben der typischen Translokation den partiellen Verlust des langen Arms von Chromosom 6 sowie partielle Zugewinne von Material von Chromosom 1 und von Material des langen Arms des Chromosoms 4.

Ein pseudo-diploides Neuroepitheliom zeigt neben der typischen Translokation den Verlust eines Chromosoms 10 sowie Zugewinne der Chromosomen 2, 7 und 20.

Ein pseudo-diploides Neuroepitheliom zeigt die typische Translokation neben Markerchromosomen und dem Verlust eines Chromosoms 12.

Zwei pseudo-diploide Neuroepitheliome weisen als einzige chromosomale Auffälligkeit die typische Translokation auf.

Ein pseudo-diploides Neuroepitheliom zeigt neben der typischen Translokation einen nicht näher identifizierten Verlust von Material des kurzen Arms eines Chromosoms 1 sowie neben dem Zugewinn der Chromosomen 5 und 10 zweimal den partiellen Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 1.

Ein pseudo-diploides Neuroepitheliom weist neben der typischen Translokation Zugewinne der Chromosomen 4, 5, 6, 12 und 22 auf.

del(10)(q22)
+1
iso(1q)
iso(1)(q25-cen::cen-qter)
+mar(2)(p12-pter)
+mar(2)(q32-qter)
t(1;11)(q25;q23)
t(5;13)(p12;p12)

t(11;22)(q23;q11)
del(6)(q21-qter)
+mar(1)(p21-q21)
+mar(4)(q12-qter)

t(11;22)(q23;q11)
-10
+2 +7 +20

t(11;22)(q24;q12)
-12

t(11;22)(q24;q12)

t(11;22)(q24;q12)
del(1)
+5 +10
+mar(1q) +mar(1q)

t(11;22)(q24;q12)
+4 +5 +6 +12 +22

Ein mehr-als-diploides Neuroepitheliom zeigt neben der typischen Translokation Zugewinne der Chromosomen 7, 8, 9 und 12.

**t(11;22)(q23;q11)
+7 +8 +9 +12**

Ein tetraploides Neuroepitheliom zeigt neben Markerchromosomen zwei Translokationschromosomen, ein invertiertes Chromosom 9, das Vorliegen von drei Isochromosomen 8q, den partiellen Zugewinn von Material des langen Arms von Chromosom 1, des kurzen Arms und des langen kurzen Arms von Chromosom 3, zweimal des kurzen Arms von Chromosom 5, zweimal des langen Arms von Chromosom 7 neben zwei zusätzlichen intakten Chromosomen 7, zweimal von Material des Chromosoms 15, von Material des Chromosoms 16, zweimal Material des Chromosoms 18, einmal von Material des Chromosoms 19 und des Chromosoms 22.

**t(11;22)(q23;q11)
t(11;22)(q23;q11)
inv(9)(p13q13)
iso(8q) iso(8q) i-
so(8q)
+mar(1)(q23-qter)
+mar(3)(p12-pter)
+mar(3)(q22-pter)
+mar(5)(p12-pter)
+mar(5)(p12-pter)
+mar(7)(q22-q32)
+mar(7)(q22-q32)
+7 +7
+mar(15)(p12-qter)
+mar(16)(q22-pter)
+mar(18)(q21-pter)
+mar(19)(q13-pter)
+mar(22)(p12-q12)**

1. Bilanzielle Verluste chromosomaler Regionen bei Neuroepitheliomen:

Übereinstimmende Verluste von chromosomalen Regionen zeigen sich hier lediglich bei zwei Tumoren für den langen Arm von Chromosom 10.

del(10)(q23-qter)

2. Einzelfälle mit konstitutionellen Chromosomenveränderungen

Es fällt auf, dass neun der zehn feinstrukturell untersuchten Neuroepitheliome in einer speziellen chromosomalen Veränderung übereinstimmen, einer Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 11 und 22. Könnte es sich hierbei um eine konstitutionelle Chromosomenanomalie handeln, die in alle Körperzellen vorliegt?

Die Translokation (11;22) stellt tatsächlich eine der häufigsten konstitutionellen Chromosomenanomalien mit einem Vorkommen in über 100 derzeit bekannten, nicht verwandten Familien weltweit dar.

Fraccaro, Iselius und Zackai haben in ihren Zusammenstellungen die klinischen Charakteristika von insgesamt 52 Individuen mit dem unbalancierten Karyotyp 46,NN,+t(11;22) beschrieben und alle Fälle bis auf sieben auch zytogenetisch untersucht (FRACCARO 65, FRACCARO 80, ZACKAI EMANUEL 80, ISELIUS 83).

Unter den beschriebenen Patienten waren 31 Jungen und 20 Mädchen sowie ein weiteres Kind ohne Angabe des Geschlechts von der unbalancierten Translokation betroffen.

Elf der 52 betroffenen Kinder sind im Kleinkindesalter verstorben.

Bei allen 41 betroffenen Kindern, die das Kleinkindesalter überlebten, wurde eine mentale Retardierung (geistige Behinderung) diagnostiziert.

Die meisten Kinder wiesen darüber hinaus angeborene Organfehlbildungen auf:

- 27 Kinder eine kardiovaskuläre Anomalie
- 17 Kinder eine angeborene Subluxation des Hüftgelenks
- 11 Kinder eine Nierenfehlbildung oder Nierenagenesie
- 17 Kinder einen Kryptorchismus
- 4 Kinder einen angeborenen Leistenbruch.

Ein Kryptorchismus war bei der Hälfte der betroffenen Jungen zu beobachten. Die Inzidenz dieser Anomalie in der Normalbevölkerung beträgt dagegen nur 3 %. (Bei Frühgeborenen liegt die Rate um den Faktor 10 höher bei 33 %).

Auffällig war der hohe Anteil der Kinder von 26 Fällen, die neurologische Auffälligkeiten aufwiesen:

- 3 Kinder zeigten eine Ataxie, Kleinhirndysplasie oder Kleinhirnagenesie
- 6 Kinder eine Gehörgangsatresie oder sonstige Hörstörung
- 9 Kinder einen Strabismus ("Schielen" durch Fehlstellung der Sehachse)
- 2 Kinder eine Netzhautdegeneration oder Atrophie des sogen. Sehnerven (Hirnnerv / Hirnbahn)
- 2 Kinder eine Agenesie des Riechkolbens (Hirnnerv)
- 1 Kind eine angeborene Gesichtslähmung (Hirnnerv)
- 5 Kinder eine Epilepsie
- 3 Kinder eine Athetose oder einen Torticollis (Bewegungsstörungen) und
- 2 Kinder unspezifische EEG-Auffälligkeiten.

Trotz dieser eindeutigen neuroepithelialen Entwicklungsstörungen erkrankte keines der Kinder an einem Neuroepitheliom.

Tab. 36

Übersicht über die bei den Trägern der konstitutionellen unbalancierten Translokation (11;22) gefundenen klinischen Symptome

Quelle: Aufbereitung der Daten in ZACKAI EMANUEL 80

m = männlich, w = weiblich,

† = im Kleinkindesalter verstorben, HD = angeborene Hüftsubluxation

03	m	geistig behindert, Herzfehler, Ataxie
04	m †	Herzfehler, Gehörgangsatresie
12	w	geistig behindert, Herzfehler, Hörstörung
22	m †	Nierenagenesie, Atrophie des Sehnerven
24	w	geistig behindert, HD, epileptischer Fokus im EEG, Strabismus
25	w	geistig behindert, Nierenfehlbildung
26	w	geistig behindert, Herzfehler, Nierenfehlbildung, Leistenbruch
27	m	geistig behindert, Herzfehler
30	m	geistig behindert, Kryptorchismus, Strabismus
31	m	geistig behindert, Herzfehler, HD, Hörstörung
A	m	geistig behindert, Herzfehler, HD, Nierenagenesie, Kryptorchismus, Epilepsie
B1	w †	Herzfehler, Kleinhirndysplasie
B2	m	geistig behindert, Herzfehler, HD, Kryptorchismus, Leistenbruch
C	w	geistig behindert, Herzfehler, Epilepsie, Frontalhirnatrophie
A1	m †	Herzfehler, Nierenfehlbildung, Agenesie des Riechkolbens, Kleinhirnaplasie
A3	w	geistig behindert, HD, Epilepsie, Strabismus
A4	m	geistig behindert, Herzfehler
A5	m	geistig behindert, Herzfehler, HD, Epilepsie
A6	w	geistig behindert, Herzfehler, HD, Kryptorchismus, Fazialisparese rechts
A8	w	geistig behindert, Herzfehler, Athetose, Torticollis
A10	m	geistig behindert, Herzfehler, Nierenagenesie, Kryptorchismus
A11	m	geistig behindert, Herzfehler, Nierenfehlbildung, Hörstörung
A12	m	geistig behindert, HD, Hörkanalatresie
B6b	? †	HD, Nierenfehlbildung
19	m	geistig behindert, LH, Strabismus
20	m	geistig behindert, Kryptorchismus, Leistenbruch
B5b	w	geistig behindert, Herzfehler, Nierenagenesie
07	w	geistig behindert
08	w	geistig behindert, HD, Strabismus
09	m	geistig behindert, Herzfehler, HD, Kryptorchismus, Strabismus
15	m †	Herzfehler, Nierenfehlbildung, Kryptorchismus, Agenesie des Riechkolbens
16	w †	geistig behindert
17	m	geistig behindert, Herzfehler, HD, Kryptorchismus, Leistenbruch
18	m †	Herzfehler

23	m	geistig behindert, Herzfehler, Kryptorchismus
28	m †	geistig behindert, Herzfehler, HD
29	m	geistig behindert, Leistenbruch, unspezifische EEG-Auffälligkeiten
A2	w	geistig behindert, distale Athetose
A9	w	geistig behindert, Herzfehler
05	w	geistig behindert
06	m	geistig behindert
10	m	geistig behindert, Kryptorchismus, Strabismus
11	w	geistig behindert, Herzfehler, Netzhautdegeneration, Strabismus
01	m †	Herzfehler, Hörkanalatresie
02	m	geistig behindert, HD, Kryptorchismus
13	m	geistig behindert, Herzfehler, Kryptorchismus
14	w	geistig behindert, HD
07b	m †	Nierenagenesie
10b	w †	HD, Torticollis
12b	m †	Herzfehler
23b	m	geistig behindert, Kryptorchismus
24b	w	geistig behindert, HD, unspezifische EEG-Auffälligkeiten, Strabismus

3. Bestimmung der Bruchpunktregionen der Translokationschromosomen

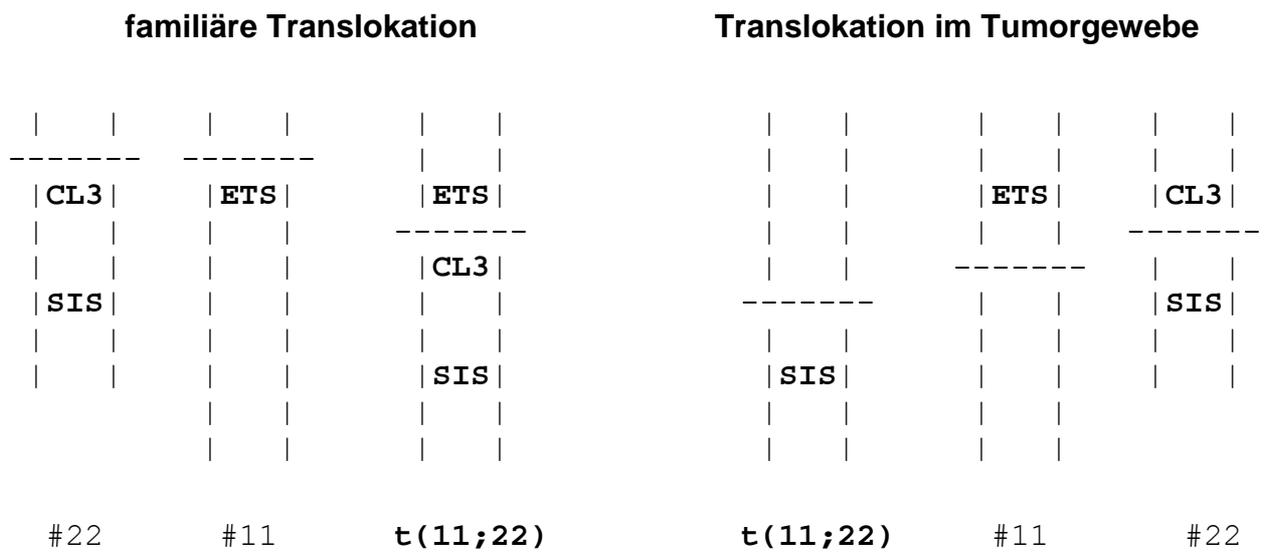
Das Rätsel dieser aus genetischer Sicht interessanten Koinzidenz der gleichen chromosomalen Translokation in einem Tumor und als konstitutionelle familiäre Chromosomenanomalie konnte durch den Einsatz molekularbiologischer Methoden gelöst werden.

Griffin konnte zeigen, dass diese zytogenetisch nicht unterscheidbaren Translokationsformen jeweils im Tumor und in den konstitutionellen Fällen verschiedene Bruchpunkte aufweisen. Auf diese Weise sind angeborene Translokation und Translokation im Tumor mit molekularbiologischen Methoden klar voneinander zu trennen (GRIFFIN 86).

Die unterschiedlichen Bruchpunktlokalisationen sind im nachfolgenden Schema wiedergegeben. Man untersucht die Genorte des Onkogens ETS und eines Immunglobulins, C lambda 3.

Die molekularbiologischen Untersuchungen konnten zeigen, dass weder das Onkogen ETS noch das auf Chromosom 22 lokalisierte Onkogen SIS in die Translokation im Tumorgewebe miteinbezogen sind. Beide Onkogene sind demnach an der Entstehung peripherer Neuroepitheliome nicht beteiligt.

Abb. 9: Schema der Bruchpunkte beider Translokationsformen



Quelle: Schema in Anlehnung an GRIFFIN 86

5.7 Chromosomale Bruchpunkte bei neuroektodermalen Tumoren des Kindesalters

Die Zusammenstellung zeigt alle Bruchpunkte aus den in der Literatur dargestellten zytogenetischen Befunden, denen bei der Entstehung eines neuroektodermalen Tumors im Kindesalter Bedeutung zukommen könnte.

In der ersten Spalte steht die Lokalisation des Bruchpunktes, in der zweiten Spalte, wie häufig er insgesamt auftrat und ob er aus einer Translokation oder einer Deletion stammt. Die letzte Spalte nennt die Tumorentität.

Verwendete Abkürzungen auch in der späteren grafischen Darstellung:

Translokation	entsprechend den ausgefüllten Vierecken der Grafik
Deletion	(partieller Verlust) entsprechend leeren Kreisen
A	Astrozytom und Angabe des Grading
O	Oligodendrogliom
E	Ependymom und Angabe des Grading
Pin	Pinealom
Est	Ästhesionneuroblastom
M	Medulloblastom und Angabe des Ploidiegrades
Nbl	Neuroblastom und Angabe des klinischen Stadiums
pNE	peripheres primitives Neuroepitheliom
AT	atypisches rhabdoides Hirnteratom

Bruchpunkte auf Chromosom 1:

kurzer Arm			fam. Melanom (1)(p36)
1p36	4x	Deletion Translokation	Pinealom, Medulloblastom-4n Astrozytom-2, angeborenes Neuroblastom-3
1p34	4x	Deletion Translokation	3x Neuroblastom-4 Ependymom-3
1p32	9x	Deletion	Ependymom-3, 4x Neuroblastom-3, 4x Neuroblastom-4
1p31	3x	Deletion Translokation	Medulloblastom-4n, Neuroblastom-3 Neuroblastom-4
1p22	2x	Deletion	Medulloblastom-4n, Neuroblastom-4
1p21	4x	Deletion	Pinealom, Medulloblastom-2n, Medulloblastom-4n, Neuroepitheliom
1p13	7x	Deletion	Pinealom, Medulloblastom-+2n, Medulloblastom 4n, 2x Neuroblastom-3, 2x Neuroblastom-4
1p12	1x	Translokation	Ependymom-3
langer Arm			
1q11	1x	Deletion	Medulloblastom-4n
1q12	2x	Deletion	Astrozytom-3, Oligodendrogliom
1q21	4x	Deletion Translokation	Ependymom-3, Medulloblastom-+2n, Neuroepitheliom Neuroblastom-1
1q23	1x	Deletion	Neuroepitheliom
1q24	1x	Deletion	Medulloblastom-4n
1q25	4x	Deletion Translokation	Oligodendrogliom, Neuroepitheliom Ependymom-3, atypisches Teratom
1q31	2x	Deletion	Medulloblastom-2n, Medulloblastom-4n
1q32	1x	Deletion	Neuroblastom-3
1q44	2x	Deletion	Pinealom, Medulloblastom-2n

Bruchpunkte auf Chromosom 2:

kurzer Arm

2p25	1x	Translokation	Ästhesioneuroblastom
2p12	2x	Deletion Translokation	Neuroepitheliom Neuroblastom-4

langer Arm

X. Pigmentosum (2)(q21)

2q32	1x	Deletion	Neuroepitheliom
2q36	1x	Deletion	Ästhesioneuroblastom
2q37	2x	Deletion	Medulloblastom-4n, Neuroblastom-1

Bruchpunkte auf Chromosom 3:

HNPPC Gen (3)(p21.3)

Fanconi-Gen (3)(p22)

X. Pigmentosum (3)(p25.1)

Hippel-L. Angiom. (3)(p25-p26)

kurzer Arm

3p21	2x	Deletion	Neuroblastom-3, Neuroblastom-4
3p12	1x	Deletion	Neuroepitheliom

langer Arm

3q11	1x	Translokation	Oligodendrogliom
3q13	1x	Translokation	Neuroblastom-3
3q21	1x	Translokation	Ependymom-3
3q22	1x	Deletion	Neuroepitheliom

Bruchpunkte auf Chromosom 7:

kurzer Arm

7p22	1x	Translokation	Neuroblastom-4
7p13	2x	Translokation	Ependymom-3, Medulloblastom-4n
7p11	2x	Deletion	Ependymom-3, Medulloblastom-4n

langer Arm

7q11	1x	Translokation	Medulloblastom-4n
7q22	1x	Deletion	Neuroepitheliom
7q32	1x	Deletion	Oligodendrogliom
7q36	2x	Deletion Translokation	Astrozytom-3 Neuroblastom-3

Bruchpunkte auf Chromosom 8:

kurzer Arm

8p23	1x	Deletion	Medulloblastom-2n
-------------	----	----------	-------------------

langer Arm

8q11	2x	Deletion	Medulloblastom-2n, Medulloblastom-3n
8q13	2x	Deletion	Medulloblastom-2n, Medulloblastom-3n
8q24	1x	Deletion	Neuroblastom-3

Bruchpunkte auf Chromosom 9:

kurzer Arm

9p13	1x	Translokation	Neuroepitheliom
-------------	----	---------------	-----------------

fam. Melanom (9)(q21)
 Fanconi Gen (9)(q22.3)
 Tub. Sklerose (9)(q34)
 X. Pigmentosum (9)(q34.1)

langer Arm

9q13	1x	Translokation	Neuroepitheliom
9q34	2x	Deletion	2x Ependymom-3

Bruchpunkte auf Chromosom 10:

kurzer Arm

10p12 1x Translokation Ependymom-2

langer Arm

Cowden-Syndr. (10)(q23)

10q11 1x Translokation Neuroblastom-4

10q23 **1x** **Deletion** Medulloblastom-2n

10q24 1x Translokation Ependymom-3

10q26 1x Translokation Neuroblastom-4

Bruchpunkte auf Chromosom 11:

kurzer Arm

X. Pigmentosum (11)(p11-p12)

Wilms-Tumor 1 (11)(p13)

Wilms-Tumor 2 (11)(p15.5)

11p15 **1x** **Deletion** Medulloblastom-4n

11p13 **1x** **Translokation** Ependymom-2

11p11 **3x** **Deletion** Medulloblastom-+2n, Medulloblastom-3n
Translokation Ependymom-2

MEN-2 Gen (11)(q13)

fam. Paragangl. (11)(q13.1)

TA.-Ataxie Gen (11)(q22.3)

fam. Paragangl. (11)(q23)

langer Arm

11q11 2x Deletion Medulloblastom-2n, Medulloblastom-4n

11q13 **2x** **Translokation** Ependymom-2, Neuroblastom-3
1x **Inversion** Ependymom-2

11q14 1x Translokation Ependymom-2

11q21 1x Deletion Oligodendrogliom

11q22 **1x** **Deletion** Medulloblastom-4n

11q23 **8x** **Deletion** Medulloblastom-3n
Translokation Neuroblastom-4, 6x Neuroepitheliom

11q24 9x Deletion Neuroblastom-1, Neuroblastom-3
Translokation Ästhesionneuroblastom, 6x Neuroepitheliom

Bruchpunkte auf Chromosom 12:

kurzer Arm

12p13 1x Translokation Oligodendrogliom

langer Arm

12q24 2x Deletion Ästheseionneuroblastom, Neuroblastom-4

fam. Melanom (12)(q14)

Bruchpunkte auf Chromosom 13:

kurzer Arm

13p12 2x Deletion Ependymom-3
Translokation Neuroepitheliom

13p11 1x Translokation Neuroblastom-4

langer Arm

13q12 1x Deletion Medulloblastom-2n

X. Pigmentosum (13)(q32-q33)

Bruchpunkte auf Chromosom 14:

kurzer Arm

14p12 1x Translokation Ästheseionneuroblastom

langer Arm

14q11 1x Deletion Neuroblastom-3

14q24 3x Deletion 2x Neuroblastom-3
Translokation Astrozytom-1

14q31 1x Deletion Neuroblastom-3

Bruchpunkte auf Chromosom 15:

kurzer Arm

15p12 2x Deletion Neuroepitheliom
Translokation Ependymom-3

langer Arm

15q26 1x Translokation Neuroblastom-3

Bruchpunkte auf Chromosom 16:

<u>kurzer Arm</u>			X. Pigmentosum (16)(p13.1-p13.2) Tub. Sklerose (16)(p13.3)
16p13	1x	Translokation	Neuroblastom-4
<u>langer Arm</u>			Fanconi Gen (16)(q24.3)
16q11	1x	Deletion	Medulloblastom-3n
16q12	1x	Translokation	Medulloblastom-2n
16q21	1x	Deletion	Medulloblastom-2n
16q22	1x	Translokation	Neuroblastom-4
16q24	1x	Deletion	Neuroepitheliom

Bruchpunkte auf Chromosom 17:

<u>kurzer Arm</u>			p53 Li-Fr. Gen (17)(p13.1)
17p13	3x	Deletion	2x Ependymom-3, Medulloblastom-2n
17p11	1x	Translokation	Ependymom-3
<u>langer Arm</u>			NF-1 Gen (17)(q11.2)
17q12	2x	Translokation	Ependymom-3, angeborenes Neuroblastom
17q21	5x	Deletion Translokation	Ependymom-3 Ependymom-3, 2x Neuroblastom-4, angeborenes Neuroblastom
17q22	1x	Translokation	Neuroblastom-4

Bruchpunkte auf Chromosom 18:

<u>kurzer Arm</u>			
18p11	1x	Translokation	Neuroblastom-4
<u>langer Arm</u>			
18q11	1x	Deletion	Astrozytom-1
18q21	2x	Deletion	Medulloblastom-+2n, Neuroepitheliom

Bruchpunkte auf Chromosom 19:

<u>langer Arm</u>			X. Pigmentosum 19 q13.2
19q13	3x	Deletion Translokation	Medulloblastom-4n, Neuroepitheliom atypisches Teratom

Bruchpunkte auf Chromosom 20:

langer Arm

20q13	5x	Deletion Translokation	2x Medulloblastom-2n, Neuroblastom-3 Medulloblastom-2n, Neuroblastom-4
--------------	----	---------------------------	---------------------------------------------------------------------------

Bruchpunkte auf Chromosom 21:

kurzer Arm

21p11	1x	Translokation	Oligodendrogliom
--------------	----	---------------	------------------

Bruchpunkte auf Chromosom 22:

atypisches Teratom (22)(q11.2)
NF-2 Gen (22)(q12)

kurzer Arm

22p11	2x	Deletion	Astrozytom-1, Neuroepitheliom
--------------	----	----------	-------------------------------

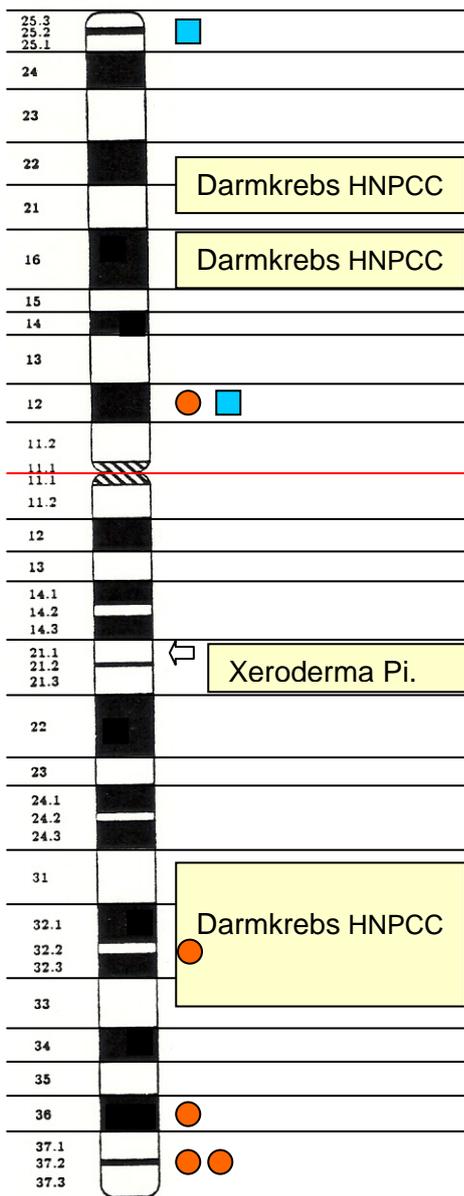
langer Arm

22q11	9x 6x	Deletion Translokation	Ependymom-3, Oligodendrogliom, atypisches Teratom Neuroepitheliom
22q12	6x	Translokation	Ästhesionneuroblastom, 5x Neuroepitheliom
22q13	1x	Deletion	Medulloblastom-2n

Bruchpunkte auf dem X-Chromosom:

langer Arm

Xq23	1x	Translokation	Ependymom-3
-------------	----	---------------	-------------



1x -T- Est

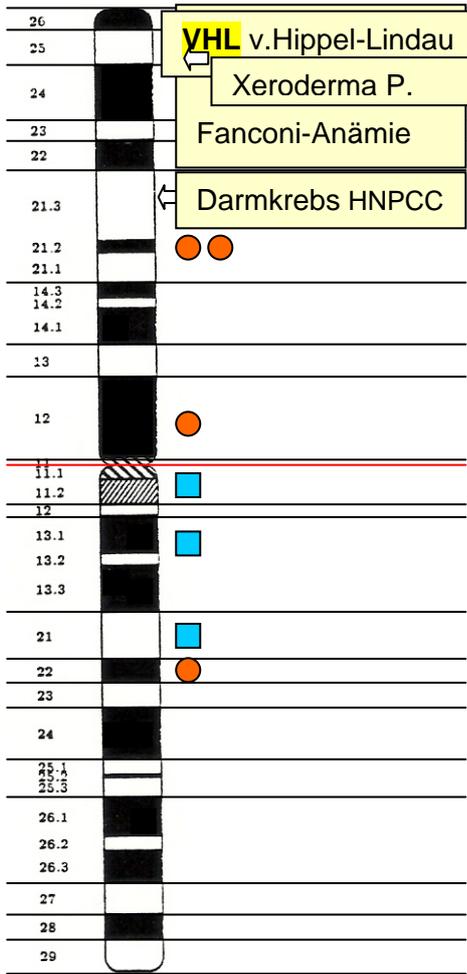
1x del pNE 1x -T- Nbl-4

1x del pNE

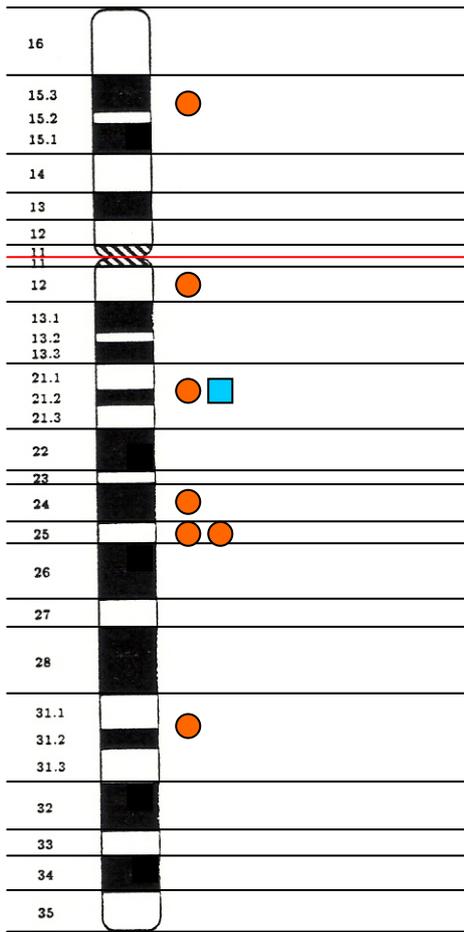
1x del Est

1x del M (4n) 1x del Nbl-1

2



3



1x del O

1x del pNE

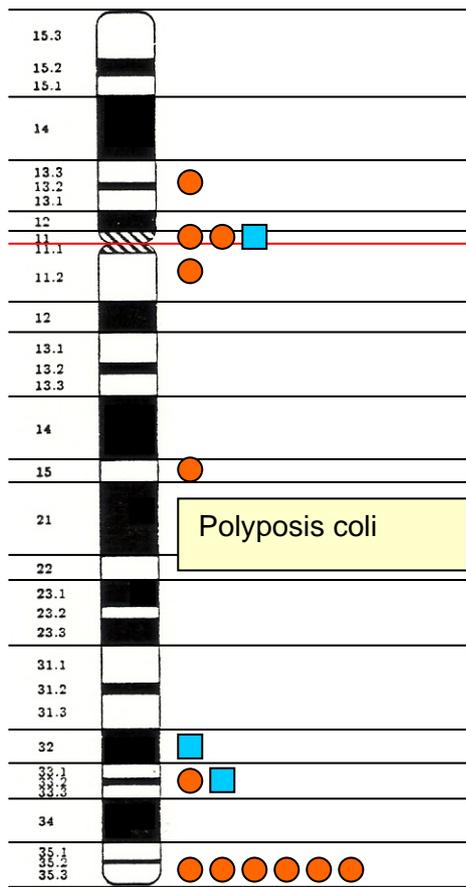
1x del O 1x -T- Nbl-4

1x del M (2n)

1x del M (2n) 1x del M (4n)

1x del Nbl-3

4



1x del M (4n)
 1x del M (2n) 1x del pNE 1x -T- pNE
 1x del M (2n)

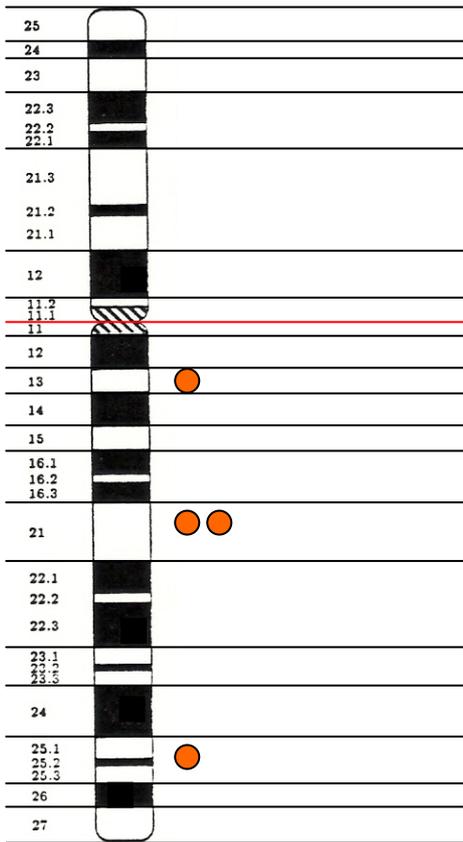
1x del Nbl-4

Polyposis coli

1x -T- Nbl-1
 1x del Nbl-4 1x -T- E-3

3x del M (2n) 1x del M (+2n) 1x del M (3n) 1x del Est

5

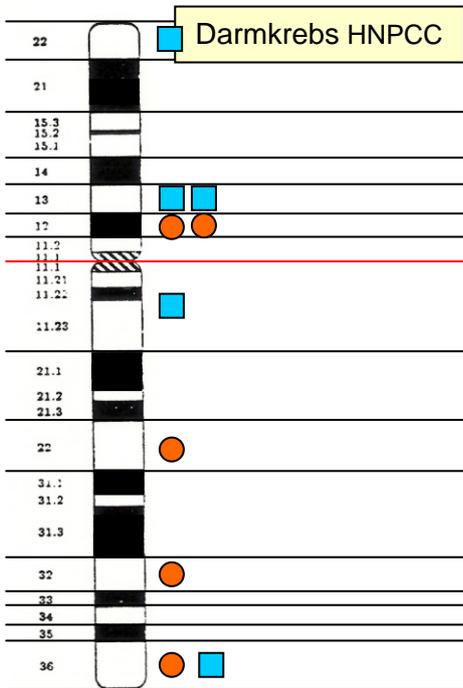


1x del M (3n)

1x del M (3n) 1x del pNE

1x del M (3n)

6



Darmkrebs HNPCC

1x -T- Nbl-4

1x -T- E-3 1x -T- M (4n)
1x del E-3 1x del M (4n)

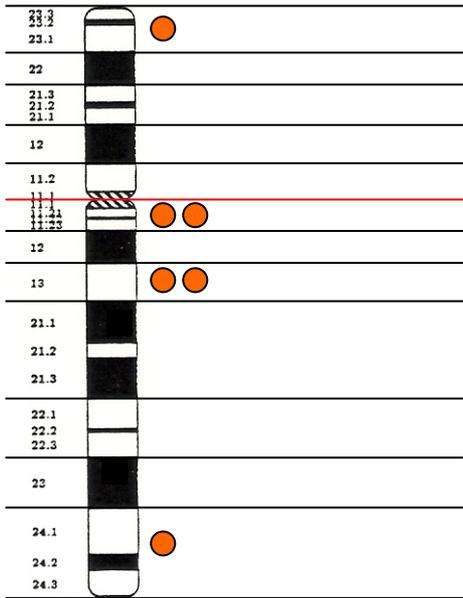
1x -T- M (4n)

1x del pNE

1x del O

1x del A-3 1x -T- Nbl-3

7



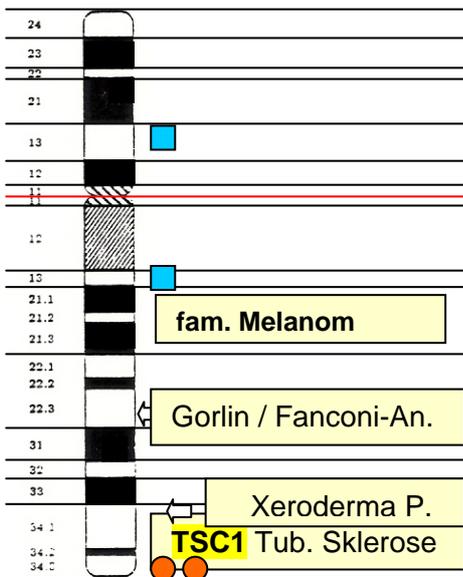
1x del M (2n)

1x del M (2n) 1x del M (3n)

1x del M (2n) 1x del M (3n)

1x del Nbl-3

8

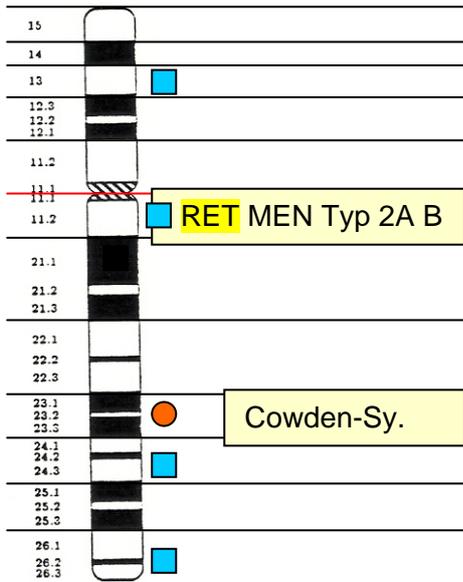


1x -T- pNE

1x -T- Nbl-3

2x del E-3

9



1x -T- E-2

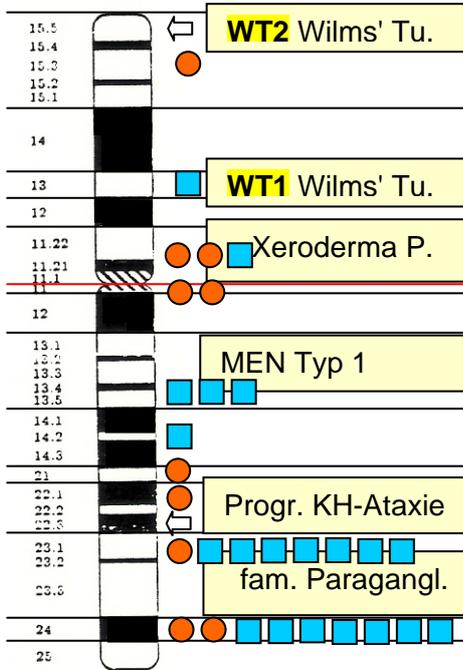
1x -T- Nbl-4

1x del M (2n)

1x -T- E-3

1x -T- Nbl-4

10



1x del M (4n)

1x -T- E-2

1x del M (+2n) 1x del M (3n) 1x -T- E-2
1x del M (2n) 1x del M (4n)

1x -T- E-2 1x -T- Nbl-3 1x inv E-2

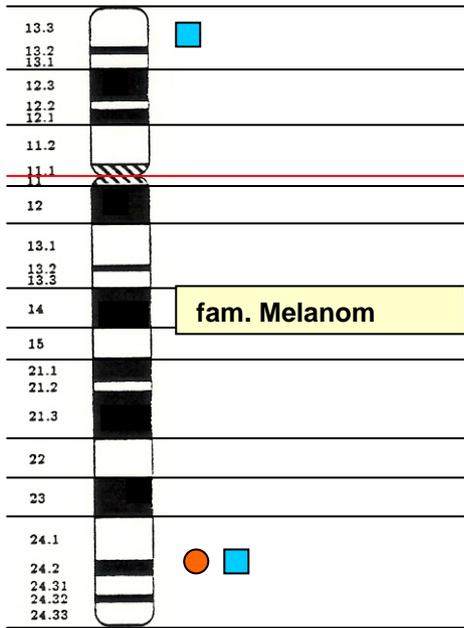
1x -T- E-2

1x del O
1x del M (4n)

1x del M (3n) 1x -T- Nbl-4 6x -T- pNE

1x del Nbl-1 1x del Nbl-1 1x -T- Est 6x -T- pNE

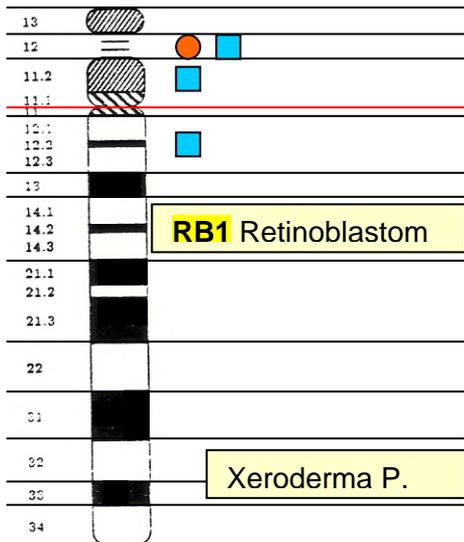
11



1x -T- O

1x del Est 1x del Nbl-4

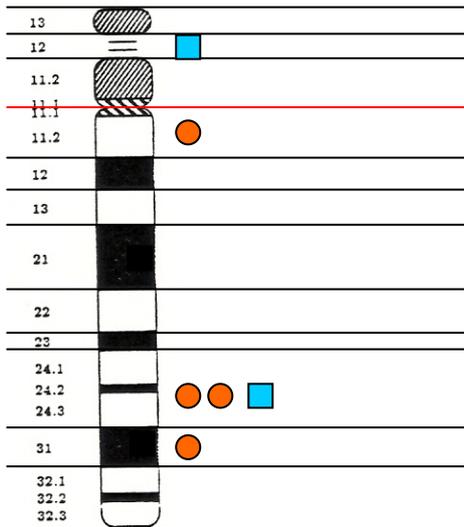
12



1x del E-3 1x -T- pNF
1x -T- Nbl-4

1x -T- Nbl-4

13



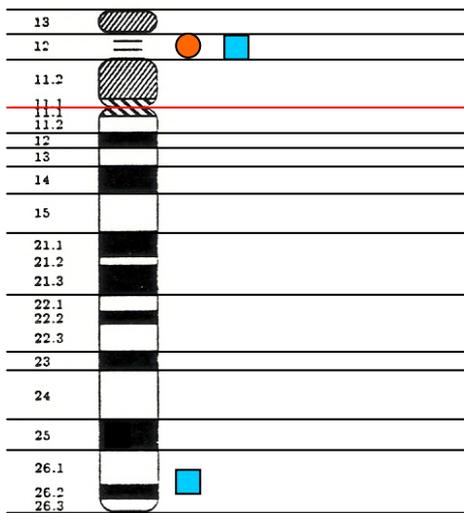
1x -T- Est

1x del Nbl-3

2x del Nbl-3 1x -T- A-1

1x del Nbl-3

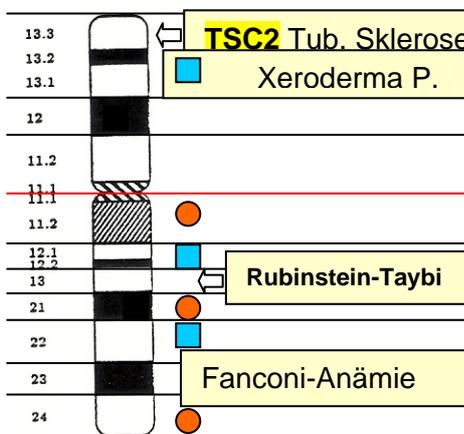
14



1x del pNE 1x -T- E-3

1x -T- Nbl-3

15



1x -T- Nbl-4

1x del M (3n)

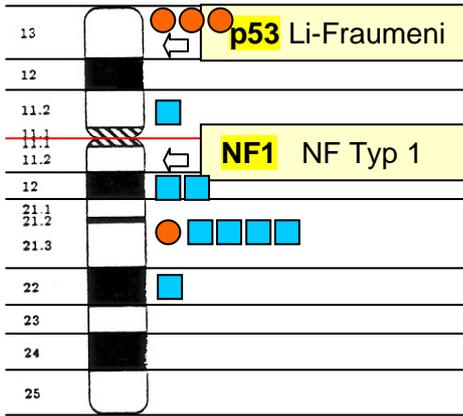
1x -T- M (2n)

1x del M (2n)

1x -T- Nbl-4

1x del pNE

16



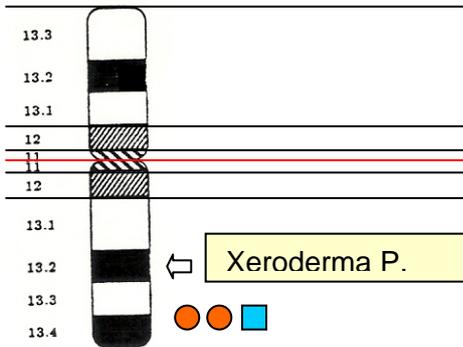
2x del E-3	1x del M (2n)
1x -T- E-3	
1x -T- E-3	
1x -T- Nbl (angeboren)	
1x del E-3	
1x -T- E-2	
2x -T- Nbl-4	
1x -T- Nbl (angeb.)	
1x -T- Nbl-4	

17



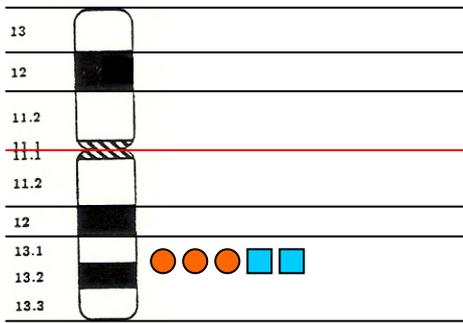
1x -T- Nbl-4	
1x del A-1	
1x del M (+2n)	
1x del pNE	

18



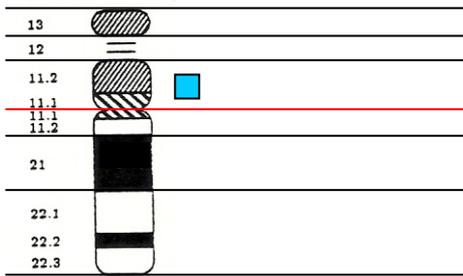
1x del M (4n)	
1x del pNE	
1x -T- AT	

19



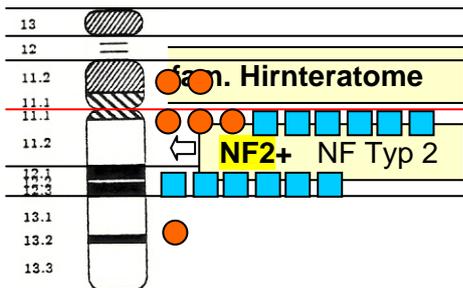
2x del M (2n) 1x del Nbl-3 1x -T- M (2n) 1x -T- Nbl-4

20



1x -T- O

21



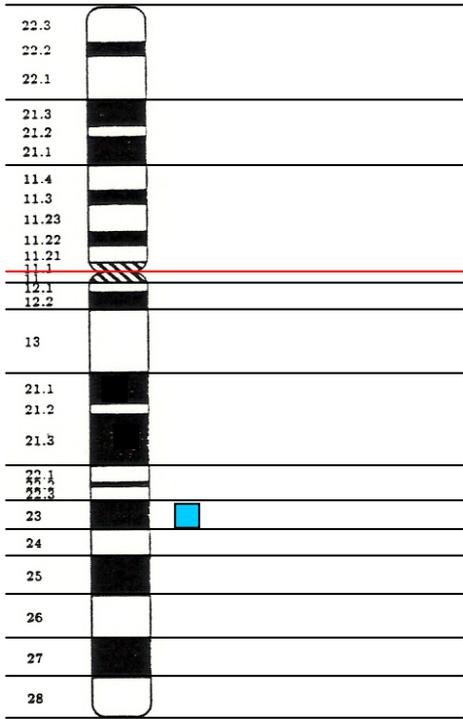
1x del A-1 1x del pNE

1x del E-3 1x del O 1x del AT 6x -T- pNE

1x -T- Est 5x -T- pNE

1x del M (2n)

22



1x -T- E-3

X

6. Literaturverzeichnis

6.1 Literatur zur Klassifikation

1. Bailey P, Cushing H (eds) (1926) Tumors of the glioma group. Lipincott Philadelphia
2. Becker LE (1985) An appraisal of the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer* 56: 1858-64
3. Birch JM, Marsden HB (1987) A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 40: 620
4. Bogenmann E, Cochrie MA, Simon MI (1988) Cone cell-specific genes expressed in retinoblastoma. *Science*; 240: 76 ff. (Rbl)
5. Burger PC (1985) The "ideal" classification of pediatric central nervous system neoplasms. *Cancer* 56: 1865 - 1868
6. Cohnheim J (ed) (1882) Vorlesungen über allgemeine Pathologie. (2nd ed.) Hirschwald
7. Cotterill SJ, Pearson ADJ, Pritchard J (2000) Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of the European Neuroblastoma Study Group "Survey" 1982–1992. *Eur J Cancer* 36: 901 – 908 (nbl)
8. Eberhart CG, Cohen KJ, Tihan T, Goldthwaite PT, Burger PC (2003) Medulloblastomas with systemic metastases: evaluation of tumor histopathology and clinical behavior in 23 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 25: 198 - 203
9. Fields WS (ed) (1989) Primary brain tumors. A review of histologic classification. Springer Berlin
10. Gutmann DH, James CD, Poyhonen M, Louis DN, Ferner R, Guha A, Hariharan S, Viskochil D, Perry A (2003) Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. *Neurol* 61: 1397 - 1400
11. Hortega, del Rio P (ed) (1945) Nomenclatura y clasificacion de los tumores del sistema nervioso. Buenos Aires
12. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW (1949) A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo-Clinic* 24: 71 - 75
13. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (eds) (1993) Histological typing of tumours of the central nervous system. in: Sobin LH (ed) World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. 2. Aufl. Springer Berlin
14. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK (2002) The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 61: 215 - 225

15. Kordek R, Biernat W, Alwasiak J, Liberski PP (1994) Pleomorphic astrocytoma and desmoplastic infantile ganglioglioma – have these neoplasms a common origin? *Fol Neuropathol* 32: 237 - 239
16. Laug WE, Siegel SE, Kenneth NF (1978) Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics* 62: 77 - 83 (nbl)
17. Penfield W (1931) A paper of the classification of brain tumors and its practical application. *Brit Med J*: 337
18. Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, Becker LE (1985) Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 56: 1869 - 1886
19. Rubinstein LJ (1972) Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C
20. Singh S K, Clarke I D, Terasaki M, Bonn V E, Hawkins C, Squire J, Dirks P B (2003) Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 63: 5821 - 5828
21. Singh S K, Hawkins C, Clarke I D, Squire J A, Bayani J, Hide T, Henkelman R M, Cusimano M D, Dirks P B (2004) Identification of human brain tumour initiating cells (letter). *Nature* 432: 396 – 401
22. UICC (1965) Illustrated Tumour Nomenclature
23. UICC (1993) TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM / pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 3. Aufl. Springer-Verlag.
24. Weinblatt ME, Heisel MA, Siegel SE (1983) Hypertension in children with neurogenic tumors. *Pediatrics* 71: 947 – 951 (nbl)
25. Zülch KJ (1958) Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung. 3. Aufl. Johann Ambrosius Barth Leipzig
26. Zülch KJ (1979) Histological typing of tumours of the central nervous system. International histological classification of tumours, no. 21. World Health Organization Geneva 1979
27. Zülch K J (1986) Brain tumors. Their biology and pathology. Third, completely revised edition, Springer

6.2 Literatur zur Epidemiologie

28. Abramson N, Raben M, Cavanaugh PJ (1974) Brain tumors in children: analysis of 136 cases. *Radiol* 112: 669 - 672 (Duke Univ. 1960-71 n=134)
29. Ashley DJB (1969) The two "hit" and multiple "hit" theories of carcinogenesis. *Br J Cancer* 23: 313 ff.
30. Arendt A, Moeller B (1937) Hirngeschwülste im Kindesalter. *Arch Geschwulstforsch* 41: 164 ff.
31. Arnstein LH, Boldrey E, Naffziger HC (1951) Case reports and survey of brain tumors during the neonatal period. *J Neurosurg* 8: 315 - 319
32. Assai A, Hoffmann HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE (1989) Primary intracranial neoplasms in the first year of life. *Child's Nerv Syst* 5: 230 - 233 (0-2y Toronto 1975-86 n=41)
33. Bader J.L, Miller RW (1979) US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Amer J Dis Child* 133: 157 ff. (0-2y US Tumorregister 1969-71 n=15; congenital n=1)
34. Balestri P, Vivarelli R, Grosso S, Santori L, Farnetani MA, Galluzzi P, Vatti GP, Calabrese F, Morgese G (2003) Malformations of cortical development in neurofibromatosis type 1. *Neurol* 61: 1799 - 1801 (Th)
35. Bailey P, Buchanan DN, Bucy PC (eds) (1939) Intracranial tumors of infancy and childhood. University of Chicago Press Chicago
36. Bailey CC (1983) Brain tumors in childhood. *Rec Results Cancer Res* 88: 64 - 68
37. Barbet JP, Mace B, Vinh LT (1982) Unexpected neuroblastoma of the adrenal gland with congenital malformation in infancy. *Arch Anat Cytol Pathol* 30: 14 – 19 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
38. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB (2001) Classification system for malformations of cortical development. Update 2001. *Neurol* 57: 2168 - 2178 (A)
39. Beckwith JB, Perrins EV (1963) In situ neuroblastoma: a contribution of the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 43: 1089 ff.
40. Beckwith JB (1989) Cardiovascular malformations and the neural crest. *Pediatr Radiol* 19: 122 – 123 (nbl)
41. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2000) Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders
42. Bellah R, D'Andrea A, Darillis E (1989) The association of congenital neuroblastoma and congenital heart disease. Is there a common embryologic basis? *Pediatr Radiol* 19: 119 – 121 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)

43. Berry CL, Keeling J, Hilton C (1970) Coincidence of congenital malformation and embryonic tumours of childhood. *Arch Dis Child* 45: 229 – 231 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
44. Bertolone S (1977) Neonatal oncology. *Pediatr Clin North Am* 24: 585 - 598 (congenital)
45. Birch JM (1983) Epidemiology of pediatric cancer. *Recent Results Cancer Research* 88: 1 - 10 (Manchester 1954-80 – Update: Blair / Birch 94)
46. Birch JM, Marsden HB, Morris PH, Pearson D, Blair V (1988) Improvements in survival from childhood cancer: results of population based survey over 30 years. *Brit Med J* 296: 1372 ff. (Manchester 1954-83 – Update: Blair / Birch 94)
47. Birch JM, Hartley AL, Teare MD, Blair V, McKinney PA, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Johnston HE, Cartwright RA et al. (1990) The international regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): Case-control study of children with central nervous system tumours. *Br J Neurosurg* 4: 17 - 25
48. Blair V, Birch JM (1994) Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: II. Solid tumours of childhood. *Eur J Cancer* 30A:1498 - 1511 (Manchester Tumorregister 1954-88 n=1656 / 0-2y n=129)
49. Bodian M, Lawson D (1953) The intracranial neoplastic diseases of childhood: a description of their natural history based on a clinico-pathological study of 129 cases. *Brit J Surg* 40: 368 - 392 (London 1928-49 n=129)
50. Boker LK, Blumstein T, Sadetzki S, Luxenburg O, Litvak I, Akstein E, Modan B (2001) Incidence of leukemia and other cancers in Down syndrome subjects in Israel. *Int J Cancer* 93: 741 - 744 (+21)
51. Bolande RP (1976) Neoplasia of early life and its relationships to teratogenesis. *Per-spect Pediatr Pathol* 3: 145 – 183 (Teratom kongenital Entwicklungsstörung)
52. Bruce AN (1941) *Neurology*. William & Wilkins Baltimore
53. Bucy PC (1947) Tumors of the brain in childhood. *J Ped* 30: 726 ff.
54. Bonnett A (1982) Incidence of childhood cancers in South Australia. *Med J Austr* 21 - 22
55. Carlsen NL (1988) Why age has independent prognostic significance in neuroblastoma. Evidence for intrauterine development and implications for the treatment of the disease. *Anticancer Res* 8: 255 - 262
56. Chatten J, Voorhess ML (1967) Familial neuroblastoma. *N Engl J Med* 277: 1230 – 1236 (nbl)
57. Choi NW, Schuman LM, Gullen WH (1970) Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. I. Mortality from primary central nervous system neoplasms in Minnesota. *Amer J Epidemiol* 91: 238 - 259

58. Chung SN, Rosemond RL, Graham D (1998) Prenatal diagnosis of a fetal intracranial tumor. *J Ultrasound Med* 17: 521 - 523 (Tumor kongenital)
59. Cohen ME, Duffner PK (1994) Tumors in children: principles of diagnosis and treatment. *International Review of Child Neurology Series*. New York
60. Cooper JR (1971) Brain tumors in hereditary multiple system hamartomatosis (tuberous sclerosis). *J Neurosurg* 34: 194 - 202
61. Crade M (1982) Ultrasonic demonstration in utero of an intracranial teratoma. *JAMA* 247:1173, 1982 (Teratom kongenital)
62. Craig WM, Keith HM, Kernohan JW (1949) Tumors of the brain occurring in childhood. *Acta Psychiatr Neurol* 24: 375 - 390 (Mayo Clinics 1907-46 n=427)
63. Crist WM, Kun LE (1991) Common solid tumors of childhood. Review Article. *N Engl J Med* 324: 461 ff.
64. Cushing H (1927a) The intracranial tumors of preadolescence. *Amer J Dis Child* 33: 551 - 584 (Boston 1913-26 n=138)
65. Cushing H, Wolbach SB (1927b) The transformation of a malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroblastoma. *Am J Pathol* 3: 203 - 216
66. Cushing H (1932) Intracranial tumors. Notes upon a series of 2000 verified cases with surgical-mortality percentages pertaining thereto. C.C. Thomas Springfield
67. Davis L (1930) Intracranial tumors of childhood. *Wisconsin Med J* 29: 429 - 433
68. Davis L (1933) The intracranial tumors of childhood. *Surg Clinics North Amer* 13: 1019 - 1038
69. Davis F G, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S (1998) Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg*. 88: 1 - 10
70. Dohrmann GJ, Farwell JR (1976) Intracranial neoplasms in children: a comparison of North America, Africa and Asia. *Dis Nerv System* 37: 696 -698 (Connecticut 1935-73 – Update: Farwell et al. 77)
71. Doll R, Payne P, Waterhouse J (1966) Cancer incidence in five continents. Technical Report no. 1, Union Int Contre le Cancer
72. Dorn HF, Cutler SJ (1955) Morbidity from cancer in the United States. Monograph no. 29, U.S. Dep Public Health Washington
73. Dourain Le N (1980) Migration and differentiation of neural crest cells. *Curr Top Dev Biol* 16: 31 ff (nbl)
74. Dudmundson KR (1968) The prevalence of some neurological diseases in Iceland. *Acta Neurol Scand* 44: 57 - 69

75. Ellams ID, Neuhäuser G, Agnoli AL (1986) Congenital intracranial neoplasms. *Child's Nerv Syst* 2: 165 - 168 (0-2y Giessen D. 1952-85 n=12; congenital n=4)
76. Eng C (1997) Cowden syndrome. *J Genet Counseling* 6: 181 - 192 (Ep)
77. Ericsson JLE, Karnstroem L, Mattson B (1978) Childhood cancer in Sweden, 1958-1974. Incidence and mortality. *Acta Paed Scand* 67: 425 - 232 (Schweden 1958-74 n=1251)
78. Ertel IJ (ed) (1980) Brain tumors in children (Michigan Univ. 1958-78 n=425)
79. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT (1977) Central nervous system tumors in children. *Cancer* 40: 3123 - 3132 (Connecticut 1935-73 n=467; 0-2y n=54)
80. Fessard C (1968) Cerebral tumors in infancy. 66 clinico-anatomical case studies. *Amer J Dis Child* 115: 302 - 308 (0-2y Paris 1947-64 n=66)
81. Fields WS, Sharkey PC (eds) (1962) The biology and treatment of intracranial tumours. C.C. Thomas Springfield
82. Fischer HP, Pascu F, Madu B (1983) Metastasierendes kongenitales bilaterales Neuroblastom bei Hypoplastischem Linksherz-Syndrom. *Med Welt* 34: 1401 – 1406 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
83. Flore-Nava G, Canun-Serrano S, Moysen-Ramirez SG (2000) Costello syndrome associated to a neuroblastoma. Presentation of a case. *Gac Med Mex* 136: 605 – 609 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
84. Friedman DM, Dunnigan A, Magid MS (1998) Coarctation of the aorta associated with neuroblastoma. *Pediatr Cardiol* 19: 480 – 481 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
85. French LA (1947) Brain tumors in children. Ph.D. thesis, Univ Minnesota. *Minnesota Medicine* no. 31 (Minneapolis 1931 -1960 n=264 - Update: French 1962) (Update: Connecticut 1953-73 Dohrmann / Farwell 76, Farwell et al. 77)
86. French (1962) – "nicht verfügbar" (Update: Connecticut 1953-73 Dohrmann / Farwell 76, Farwell et al. 77)
87. Fryns JP, Petit P, Moerman F (1982) 8p trisomy in a malformed foetus. *Ann Genet* 25: 162 – 163 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
88. Galassi E, Godano U, Cavallo M, Donati R, Nasi MT (1989) Intracranial tumors during the first year of life. *Child's Nerv Syst* 5: 288 - 289 (0-2 Y Bologna 1970-88 n=28; congenital n=6)
89. Gale GB, D'Angio GJ, Uri A, Chatten J, Koop CE (1982) Cancer in neonates: The experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Ped* 70: 409 - 413 (congenital Philadelphia n=22)
90. Gamstorp I (1970) *Pediatric Neurology*. Butterworth London

91. Girschick HJ, Klein R, Scheurlen WG, Kühle J (2001) Cytogenetic and histopathologic studies of congenital supratentorial primitive neuroectodermal tumors: A case report *Pathol Oncol Res* 7: 67 - 71 (PNET kongenital Entwicklungsstörung)
92. Giuffre R, Liccardo G, Pastore FS, Spallone A, Vagnozzi R (1990) Potential risk factors for brain tumors in children. An analysis of 200 cases. *Childs Nerv Syst.* 6: 8 - 12 (Epidemiologie Rom Univ. 1952-82 n=200)
93. Gjerris F, Klee JG, Klinken L (1976) Malignancy grade and long-term survival in brain tumors of infancy and childhood. *Acta Neurol Scand* 53: 61 ff. (Dänemark 1935-59 n=281 – Update: Christensen et al. 95)
94. Globus JH, Zucker JM, Rubinstein JM (1943) Tumors of the brain in children and adolescents: a clinical and anatomic study of 92 verified cases. *Amer J Dis Child* 65: 604 - 663
95. Gold EB (1982) Epidemiology of brain tumors. *Rev Cancer Epidemiol* 1: 245 ff.
96. Gonzalez Feria L (1964) Sobre la frecuencia de los tumores cerebrales. *Rev Clin Esp* 94: 226 - 228
97. Grant FC (1956) A study of the results of surgical treatment in 2326 consecutive patients with brain tumour. *J Neurosurg* 13: 479 ff.
98. Greig W, Keith HM (1949) Tumors of the brain occurring in childhood. *Acta Psychiat Neurol* 24: 375 - 390
99. Grinker R (ed) (1945) *Neurology*. C.C. Thomas Springfield
100. Griswold MH, Wilder CS, Cutler SJ, Pollack ES (eds) (1955) *Cancer in Connecticut, 1935-1951*. Connecticut State Dep Health Hartford
101. Gross SW (1934) Tumors of the brain in infancy: clinical and pathologic study. *Amer J Dis Child* 48: 739 - 763
102. Gudmundsson KR (1970) A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954-1963. *Acta Neurol Scand* 46: 538-52 (Ausschluss: Daten zu Erwachsenen und Kindern gemischt dargestellt)
103. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP (2003) Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *Cancer* 97: 663 - 673
104. Haddad SF, Menezes AH, Bell WE, Godersky JC, Afifi AK, Bale JF (1991) Brain tumors occurring before 1 year of age: a retrospective reviews of 22 cases in an 11-year period (1977-1987). *Neurosurgery* 29: 8 - 13. (0-2y Iowa Univ. 1977-87 n=22)
105. Hanawa Y (ed.) (1975) *All Japan children's cancer registration, 1969-1973*. Child Cancer Assoc Japan Tokyo

106. Heiskanen O (1977) Intracranial tumors of children. *Childs Brain* 3: 69 - 78.
(Finnland Krebsregister 1958-67 n=258)
107. Hemminki K, Li X (2003) Familial risks in nervous system tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 1137 - 1142 (Entwicklungsstörung)
108. Heppner F (1965) Die Tumoren des Zentralnervensystems beim Kind. *Wiener Klin Wochenschr* 77: 243 ff.
109. Herman TE (1999) Special imaging casebook. Congenital neuroblastoma and cyanotic heart disease. *J Perinatol* 19: 323 – 324 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
110. Hill DA, Gridley G, Cnattingias S, Mellemkjaer L, Linet M, Adami HO, Osel JH, Nyren O, Freumeni JF (2003) Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 163: 705 - 711 (+21)
111. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T (1995) Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nature Med* 1: 249 - 255
112. Holzer R, Franklin RCG (2002) Congenital heart disease and neuroblastoma: just coincidence? *Arch Dis Child* 87: 61 - 64 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
113. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF, Crowe C, Sawady J, Lupski JR, Agamanolis DP (2002) Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and Waardenburg-Hirschsprung disease: Phenotypes linked by SOX10 mutation. *Ann Neurol* 53: 836 - 842 (Ggl kongenital Entwicklungsstörung)
114. Isaacs SD, Kiemeny LA, Baffoe-Bonnie A, Beaty TH, Walsh PC (1995) Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 87: 991 - 996 (Gliome)
115. Jones SM, Phillips PC, Molloy PT, Lange BJ, Needle MN, Bunin GR, Biegel JA (1995) Neurologic and other disorders in relatives of pediatric patients with CNS tumors. *Pediatr Neurol.* 13: 111 - 116 (K)
116. Jellinger K, Seitelberger F (1970) Zur Neuropathologie der Hirngeschwülste im Kindesalter. *Wiener Med Wochenschr* 120: 855 ff. (Wien 1939-70 n=534; 0-2y n=17)
117. Jellinger K, Sunder-Plassman M (1973) Connatal intracranial tumors. *Neuropaediatric* 4: 46 -63
118. Johnson CC, Spitz MR (1986) Prematurity and risk of childhood cancer (letter). *J Natl Cancer Inst* 76: 359 ff.
119. Katsura S, Suzuki J, Wada T (1962) A statistical study of brain tumors in the neurosurgical clinics in Japan. *J Neurosurg* 16: 570 - 580
120. Kapur RP, Shepard TH (1992) Intestinal ganglioneuroblastoma in a 22-week fetus. *Pediatr Pathol* 12: 583 – 592 (Ggl kongenital Entwicklungsstörung)
121. Kirby ML, Waldo KL (1990) Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 82: 332 – 340 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)

122. Knudson AG (1976) Genetics and the etiology of childhood cancer. *Ped Research* 10: 513 - 517 (Th)
123. Knudson AG (1985) Hereditary cancer, oncogenes and anti-oncogenes. *Cancer Res* 45: 1437 - 1443 (Th)
124. Kobayashi N, Furukawa T, Takatsu T (1968) Congenital anomalies in children with malignancy. *Paediatrica Universitatis Tokyo* 16: 31 – 37 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
125. Koos WT, Miller M (eds) (1971) Intracranial tumors of infants and children. Thieme Stuttgart
126. Kumar R, Tekkok IH, Jones RA (1990) Intracranial tumours in the first 18 months of life. *Childs Nerv Syst* 6: 371 - 374 (Manchester Tumor Register 1953-88 0-2y)
127. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P, Evans AE (1983) Incidence of childhood cancer: experience of a decade in a population-based registry. *J Natl Cancer Inst* 70: 49 - 55 (Philadelphia Register 1970-79 n=660)
128. Kurland LT (1958) The frequency of intracranial and intraspinal neoplasms in the resident population of Rochester, Minnesota. *J Neurosurg* 15: 627 - 641
129. Kurtzke JF (ed) (1969) Brain tumor epidemiology presented at Neuroepidemiology Course. American Academy of Neurology Washington
130. Lannering B, Marky I, Nordborg C (1990) Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival. *Cancer* 66: 604 - 609 (Epidemiologie West-Schweden 1970-84 n=198)
131. Leavitt FH (1929) Brain tumors in childhood, a clinico-pathologic study. *Amer J Med Sci* 178: 229 ff.
132. Leibowitz U, Yablonski M, Alter M (1971) Tumours of the nervous system. Incidence and population selectivity. *J Chron Dis* 23: 707 - 721
133. Levy M, Villain E, Philippe F (1993) Catecholamine induced ventricular tachycardia: a cause of severe syncope during adolescence. *Pediatric* 48: 533 – 535 (nbl)
134. L'Huillier MC, Steschenko D, Sommelet-Olive D, Bernard JL, Raybaud C (1989) Les registres des cancers de l'enfant en France. *Pédiatrie* 44: 487 - 494
135. Li FP (1982) Cancers in children. in: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1012 ff.
136. Lyerly JG (1942) Brain tumors in children. *South Med J* 35: 547 - 554
137. Marsden HB (1983) The pathology and natural history of childhood tumours. *Recent Results Cancer Res* 88: 11 - 25 (Manchester 1954-80 - Update: Blair / Birch 94)

138. Maspes PE (1965) Notre expérience dans le traitement neurochirurgical des tumeurs cérébrales de l'enfance. *Minerva Neurochir* 9: 221 ff.
139. Matson DD (1964) Intracranial tumors of the first two years of life. *West J Surg Obstetr Gyn* 72: 117 - 122 (0-2y Harvard 1930-60 n=116)
140. Matson DD (ed) (1969) *Neurosurgery of infancy and childhood*. C.C. Thomas Springfield
141. McElhinney DB, Reddy VM, Feuerstein BG (1997) Intraoperative discovery of neuroblastoma in an infant with pulmonary atresia. *Ann Thorac Surg* 64: 1827 - 1829 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
142. McWhirter WR, Bacon JE (1981) Incidence of childhood tumours in Queensland. *Brit J Cancer* 44: 637 - 646 (Queensland 1973-79 n=90; 0-2y n=13)
143. Medart WS (1974) Congenital heart disease, unilateral polycystic kidney and neuroblastoma. *Southern Med J* 67: 516 ff. (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
144. Méloche B, Sansregret A, LeBlanc P (1964) Tumeurs cérébrales chez le bébé de moins de deux ans. *Union Médicale du Canada* 93: 700 - 705 (0-2y Montréal 1953-63 n=6)
145. Merritt HH (ed) (1963) *A textbook of neurology*. Lea & Febiger Philadelphia
146. Miller RW, Fraumeni JF, Hill JA (1968) Neuroblastoma: epidemiologic approach to its origin. *Am J Dis Child* 115: 253 – 261 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
147. Miller RW (1969) 52 forms of childhood cancer: United States mortality experience, 1960-1968. *J Ped* 75: 685 - 689 (US Sterberegister 1960-66 n=3565)
148. Miller RW (ed) (1974a) *Childhood cancer epidemiology: two international activities*. Monograph no. 40, National Cancer Institute Bethesda
149. Miller RW, Dalager NA (1974b) U.S. childhood cancer deaths by cell type, 1969-1968. *J Ped* 85: 664 ff.
150. Miller RW, Young JL, Novakovic B (1995) Childhood cancer. *Cancer* 75 (Suppl): 395 - 405 (SEER 1973-87 n=2685)
151. Modan B, Virag I, Modan M (1969) Survival in childhood malignancies: Assessment of the influence of age, sex, and tumor type, with emphasis on "long-term survivor". *J Natl Cancer Inst* 43: 349 ff.
152. Monte de la SM, Hutchins GM, Moore GW (1985) Peripheral neuroblastic tumors and congenital heart disease. Possible role of hypoxic states in tumor induction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 7: 109 – 116 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
153. Moppett J, Haddadin I, Foot ABM (1999) Neonatal neuroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81: F 134 – 137 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)

154. Mori K, Kurisaka M (1986) Brain tumors in childhood: statistical analysis of cases from the brain tumor registry of Japan. *Child's Nerv Syst* 2: 233 - 237 (Japan 1969-78 n=2361)
155. Mosso ML, Colombo R, Giordano L, Pastore G, Terracini B, Magnani C (1992) Childhood cancer registry of the Province of Torino, Italy. Survival, incidence, and mortality over 20 years. *Cancer* 69: 1300 - 1306 (Epidemiologie Turin Tu. Reg. n=419)
156. Odom GL, Davis CH, Woodhall B (1956) Brain tumors in children. Clinical analysis of 164 cases. *Pediatrics* 18: 856 - 870 (Duke Univ. 1939-51 n=159)
157. Olive D, Steschenko D, L'Huillier MC, Bernard JL, Raybaud C, Schaffer P (1987) French childhood cancer registries (CCR). 19th Meeting of the International Society of Pediatric Oncology. *Med Ped Oncol* 15: 310 ff.
158. O'Neill BP, Blondal H, Yang P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Jenkins RB, Kimmel DW, Scheithauer BW, Rocca WA, Bjornsson J, Tulinius H (2002) Risk of cancer among relatives of patients with glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 921 - 924 (T)
159. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL (1988) International incidence of childhood cancer. World Health Organization. Publication no. 87, Int Agency Res Cancer Lyon
160. Parkin M, Nectoux J, Stiller C, Draper G (1989) L'incidence des cancers de l'enfant dans le monde. *Pédiatrie* 44: 725 - 736
161. Pastore G, Magnani C, Zanetti R, Terracini B (1981) Incidence of cancer in children in the province of Torino (Italy) 1967-1978. *Eur J Cancer Oncol* 17: 1337 - 1341
162. Patrone PM, Chatten J, Weinberg P (1990) Neuroblastoma and DiGeorge anomaly. *Pediatr Pathol* 10: 425 - 430 (nbl)
163. Peller S (1960) Cancer in childhood and youth. Wright Bristol
164. Pilcher C (1940) Brain Tumors in Childhood. *J Tennessee Med Assoc* 33: 1 ff.
165. Plesko I, Somogyi J, Dimitrova E (1983) Incidence of childhood tumors in Slovakia. *Neoplasms* 30: 733 - 742 (Tschechoslowakei 1968-77 n=411)
166. Preston-Martin S (1985) The epidemiology of primary nervous system tumors in children. *Int J Neurol Sci* 6: 403 - 409
167. Qureshi F, Jacques SM, Johnson MP (1994) Microscopic neuroblastoma in a fetus with a de novo unbalanced translocation 3;10. *Am J Med Genet* 53: 24 - 28 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
168. Raimondi AJ, Tomita T (1979) Medulloblastoma in childhood: comparative results of partial and total resection. (Tokyo ...-1979 n=332)
169. Raskind R, Beigel F (1964) Brain tumors in early infancy - probably congenital in origin. *J Ped* 65: 727-32

170. Rath F (1965) Hirntumoren im Kindesalter. Eine klinische Analyse von 75 Fällen. Zeitschr Kinderheilk 94: 148
171. Read HN (1919) Cerebral tumors in children. Ped 22: 191
172. Reisman M, Goldenberg ED, Gordon J (1966) Congenital heart disease and neuroblastoma. Am J Dis Child 111: 308 – 310 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
173. Rice J, Ward J (1982) Age dependence of susceptibility to carcinogenesis in the nervous system. Ann NY Acad Sci 381: 274-89
174. Rohdenburg GL (1918) Fluctuations in the growth energy of malignant tumors in man with especial reference to spontaneous regression. J Cancer Res 3: 193 - 225
175. Rosti L, Lin AE, Frigiola A (1996) Neuroblastoma and congenital cardiovascular malformations. Ped 97: 258 – 261 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
176. Russell DS, Ellis RWB (1933) Circumscribed cerebral tumors in young infants. Arch Dis Child 8: 329-42 (0-2y London n=3; congenital n=1)
177. Sakamoto K, Kobayashi N, Ohtsubo H, Tnaka Y (1986) Intracranial tumors in the first two years of life. Child's Nerv Syst 2: 126-9 (0-2y Kobe 1970-85 n=18; congenital n=3)
178. Satge D (1996) A decreased incidence of neuroblastomas in Down's syndrome and overproduction of S-100 b protein. Med Hypoth 46: 393 - 399 (+21)
179. Satge D, Sasco AJ, Carlsen NL (1998a) A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. Cancer Res 58: 448 - 452 (+21)
180. Satge D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M (1998b) A tumor profile in Down syndrome. Am J Med Genet 78: 207 - 216 (+21)
181. Sato O, Tamura A, Sano K (1975) Brain tumors of early infants. Childs Brain 1: 121-25 (0-2y Tokyo Univ. 1933-73 n=10)
182. Sauerbrei EE, Cooperberg PL (1983) Cystic tumors of the fetal and neonatal cerebrum: Ultrasound and computed tomographic evaluation. Radiology 147:689 (Krebs als Entwicklungsstörung)
183. Schatzki PE, Maortatti SG, McCain WG (1956) Brain tumor in the newborn infant. New England J Med 22: 908
184. Schoenberg BS, Schoenberg DG, Christine BW, Gomez MR (1976) The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood. A population study. Mayo Clin Proc 51: 51-56 (Connecticut 1935-64 – Update: Farwell et al. 77)
185. Schoenberg B (1978) Epidemiology of primary nervous system neoplasms. Adv Neurol 19: 475-95 (Connecticut 1935-64 – Update: Farwell et al. 77)

186. Schottenfield D, Fraumeni JF (eds) (1982) Cancer epidemiology and prevention. W.B. Saunders Philadelphia
187. Schreiber MS (1965) The results of treatment and some of the diagnostic difficulties in a series of 142 intracranial tumours in infants and children. Austr Ped J 1: 187 (Australien Sydney 1953-63 n=142)
188. Scott AJ (1936) Brain tumors in children. Ped 3: 839
189. Shanklin DR, Sotelo-Avila C (1969) In situ tumors in fetuses, newborns and young infants. Biol Neonate 14: 286 – 2316 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
190. Shimamura N, Asano KI, Ogane K, Yagihashi A, Ohkuma H, Suzuki S (2003) A case of definitely congenital glioblastoma manifested by intratumoral hemorrhage. Child's Nervous System 19: 778 - 781 (gbl kongenital Entwicklungsstörung)
191. Shuangshoti S, Panyathanya R (1974) Neural neoplasms in Thailand. A study of 2897 cases. Neurology 24: 1127-34
192. Simpson DA, Carter RF, Ducrou W (1968) Intracranial tumors in infancy. Dev Med Child Neurol 10: 190-99 (0-2y Australien Adelaide 1953-66 n=20)
193. Snodgrass SR (1957) Primary intracranial neoplasms of infancy and childhood. Texas State J Med Dec: 902-06
194. Solitaire GB, Krigman MR (1964) Congenital intracranial neoplasms: a case report and review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol 23: 280-92
195. Starr MA (1989) Tumors of the brain in childhood. Their variety and situation, with special reference to their treatment by surgical interference. Med News 54: 29-37
196. Stewart A, Webb J, Hewitt D (1958) A survey of childhood malignancies. Brit Med J 1: 1495-1508
197. Stewart A, Barber R (1971) The epidemiological importance of childhood cancers. Brit Med Bull 27: 64
198. Stewart AM, Lennox EL, Sanders BM (1973) Group characteristics of children with cerebral and spinal cord tumours. Brit J Cancer 28: 568-74 (GB survey Oxford 1961-68 n=2768)
199. Stern RO (1937) Cerebral tumors in children: a pathologic report. Arch Dis Child 12: 191
200. Stiller CA, Bunch KJ (1990) Trends in survival for childhood cancer in Britain diagnosed 1971-85. Br J Cancer 62: 806-45 (GB survey Oxford 1971-85 n=4.408)
201. Strassburg HM, Sauer M, Weber S, et al. (1984) Ultrasonographic diagnosis of brain tumors in infancy. Pediatr Radiol 14: 284 ff. (Krebs als Entwicklungsstörung)
202. Sutow WW, Vietti TJ, Fernbach DJ (eds) (1977) Clinical pediatric oncology. C.V. Mosby St.Louis

203. Sy WM, Edmonson, JH (1968) The developmental defects associated with neuroblastoma - etiologic implications. *Cancer* 22: 234 – 238 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
204. Takaku A, Kodama N, Ohara H, Hori S (1978) Brain tumors in newborn babies. *Child's Brain* 4: 165 - 175 (congenital Sendai Univ. n=5)
205. Tan KB, Rajwanshi A, Natarajan S, Biswas A (2002) A hyperechoic intracranial lesion in a foetus *Pathology* 34: 285 - 288 (Tumor kongenital Entwicklungsstörung)
206. The cancer registry of Norway (1961) The incidence of cancer in Norway 1953-1958. The Norwegian Cancer Society Oslo
207. Toll BA (1992) Spontaneous regression of cancer: new insights. *Biotherapy* 4: 23 - 30
208. Tomita T, McLone DG (1985) Brain tumors during the first twenty-four months of life. *Neurosurgery* 17: 913-9 (Epidemiologie Chicago 1952-84 n=608)
209. Tooth HH (1912) Some observations on the growth and survival period of intracranial tumors, based on records of 500 cases with special reference to the gliomata. *Brain* 35: 61
210. Tu J, Li FP (1983) Incidence of childhood tumors in Shanghai, 1973-1977. *J Natl Cancer Inst* 70: 589
211. Turpin J, Delpech J (1973) Les tumeurs cerebrales de l'enfant. *Rev Ped* 9: 279
212. Voisin M, Guillaumont S, Margueritte G (1992) Neuroblastoma, factor of early decompensation of tetralogy of Fallot. *Arch Mal Coer Vaiss* 85: 619 – 622 (nbl kongenital Entwicklungsstörung)
213. Walker AE, Hopple TL (1949) Brain tumors in children. I. General considerations. *J Ped* 35: 671-87
214. Wakai S, Arai T, Nagai M (1984) Congenital brain tumors. *Surg Neurol* 21: 597-609
215. Walshe FMR (1931) Intracranial tumors: a critical review. *Quart J Med* 24: 587
216. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J (eds) (1982) Cancer incidence in five continents. Publication no. 42, Int Agency Res Cancer Lyon
217. Weich K, Strand R, Bresnan M, et al. (1983) Congenital hydrocephalus due to villous hypertrophy of the telencephalic choroid plexuses. *J Neurosurg* 59:172 ff.(PC kongenital Entwicklungsstörung)
218. Weickmann F (1969) Prognose intrakranieller Tumoren des Kindesalters. *Zentralbl Neurochir* 30: 227 (Berlin 1955-67 n=197)
219. Wells HG (1940) Occurrence and significance of congenital malignant neoplasms. *Arch Pathol* 30: 535 – 601 (nbl)

220. West R (1984) Mortalité infanto-juvenile par cancer: comparaisons internationales pour la periode 1955-1974. Rapp Trim Statist Sanit Mond 37: 98-127
221. Wollstein M, Bartlett FH (1923) Brain tumors in young children. A clinical and pathologic study. Amer J Dis Child 25: 257-83
222. Woods WG, Gao RN, Schuster JJ (2002) Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 346: 1041 - 1046
223. World Health Organization (1977) Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. 2. Aufl. Geneva
224. Yabeo AJ, Decker LE, Sachs LA (1979) Brain tumors in childhood. Child's Brain 5: 31-39
225. Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A (1998) Spontaneous remission of localized neuroblastoma detected by mass screening. J Clin Oncol 16: 1265 - 1269
226. Yates PO (1964) Tumours of the central nervous system in children. J Clin Pathol 17: 418-22
227. Yates AJ, Becker LE, Sachs LA (1979) Brain tumors in childhood. Childs Brain 5: 31-9 (Toronto Tumor Register 1949-79 n=689)
228. Young JL, Miller RW (1975) Incidence of malignant tumors in U.S. children. J Ped 86: 254-58 (Manchester 1969-71 – Update: Blair / Birch 94)
229. Young JL, Heisse HW, Silverberg E (eds) (1978) Cancer incidence, survival and mortality for children under 15 years of age. Amer Cancer Soc 1-16
230. Young JL, Percy CL, Asire AJ (eds) (1981) Surveillance, epidemiology and results: incidence and mortality data, 1973-1977. Monograph no. 57, National Cancer Institute Bethesda
231. Young JL, Ries LG, Silverberg K, Horm JW, Miller RW (1986) Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 58: 598 (SEER 1973-82 – Update: Miller et al. 95)
232. Zülch KJ (1937) Zur Histopathologie der Großhirngliome in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Zeitschr Neurol Psychiat 158: 369-74
233. Zülch KJ (1938) Die Hirngeschwülste des Jugendalters. Zeitschr Ges Neurol Psychiat 161: 183

6.3. Literatur zur Genetik

Die Vermerke in Klammern bedeuten:

(A)	Astrozytom	(K)	(klinische Korrelationen)
(AT)	atypisches rhabdoides Hirnteratom	(Th)	Hypothese
(E)	Ependymom	(T)	konstitutionelle Translokation
(Est)	Esthesioneuroblastom	(ZL)	Zelllinien
(Gbl)	Glioblastom	(Erw)	Übersichtsarbeit Erwachsene
(Gl)	Gliom		
(M)	Medulloblastom	(pNE)	peripheres Neuroepitheliom
(Men)	Meningeom	(PC)	Plexus chorioideus-Tumor
(Nbl)	Neuroblastom	(Pin)	Pinealom
(O)	Oligodendrogliom	(Rbl)	Retinoblastom

234. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G (1984) Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmol* 91: 1351 - 1355 (rbl)
235. Allen JC, Epstein F (1982) Medulloblastoma and other primary malignant neuroectodermal tumors of the CNS. *J Neurosurg* 57: 446 - 451 (K - M)
236. Alter BP (1996) Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 53: 99 - 110 (mbl)
237. Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gadner H, Salzer-Kuntschik M (1991) MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 67: 1886 - 1893 (Th - pNE)
238. Arinami T, Kondo I, Hamaguchi H, Nakajima S (1986) Multifocal meningiomas in a patient with a constitutional ring chromosome 22. *J Med Genet* 23: 178 - 180 (ring 22)
239. Amoaku WM, Wilshaw HE, Parkes SE, Shab KJ, Mann JR (1996) Trilateral retinoblastoma. A report of five patients. *Cancer* 78: 858 - 863 (Pin)
240. Azizi E, Friedman J, Pavlotsky F, Iscovich J, Bornstein A, Shafir R (1995) Familial cutaneous malignant melanoma and tumors of the nervous system. A hereditary cancer syndrome. *Cancer* 76: 1571 - 1478 (A)
241. Bader JL, Miller RW, Meadows AT (1980) Trilateral retinoblastoma. *Lancet* 2: 582 - 583 (pin ret)
242. Bader JL, Meadows AT, Zimmerman LE (1982) Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: trilateral retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 5: 203 - 213 (pin ret)
243. Balaban G, Gilbert F (1982a) Homogeneously staining regions in direct preparations from human neuroblastomas. *Cancer Research* 42: 1838 - 1842 (Nbl)

244. Balaban G, Gilbert F (1983) Letter to the Editor - Neuroblastoma IV-S: chromosome analysis. *New Engl J Med* 309: 989 ff. (T - Nbl)
245. Balestri P, Vivarelli R, Grosso S, Santori L, Farnetani MA, Galluzzi P, Vatti GP, Calabrese F, Morgese G (2003) Malformations of cortical development in neurofibromatosis type 1. *Neurol* 61: 1799 - 1801 (A)
246. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB (2001) Classification system for malformations of cortical development. Update 2001. *Neurol* 57: 2168 - 2178 (A)
247. Baser ME, Ragge NK, Riccardi VM, Janus T, Gantz B, Pulst SM (1996) Phenotypic variability in monozygotic twins with neurofibromatosis 2. *Am J Med Genet* 64: 563 - 567 (NF-2)
248. Battersby RD, Ironside JW, Maltby EL (1986) Inherited multiple meningiomas: a clinical, pathological and cytogenetic study of an affected family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 362 - 368 (multiple Meningeome - NF-2)
249. Baysal BE, Farr JE, Rubinstein WS, Galus RA, Johnson KA, Aston CE (1997) Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffine paragangliomas, on chromosome 11q23. *Am J Hum Genet* 60: 121 - 132 (nbl)
250. Baysal BE, Myers EN (2002) Etiopathogenesis and clinical presentation of carotid body tumors. *Microsc Res Tech* 59 : 256 - 261 (nbl)
251. Beigel JA, Fogelgren B, Wainwright LM (2000) Germ-line INI1 mutations in a patient with a central nervous system atypical teratoid tumor and renal rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 1: 31 - 37 (AT)
252. Bella de K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of 'unidentified bright objects' on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000; 54: 1646–51
253. Benard J, Bourhis J, Riou G (1991) Activation de l'oncogène N-myc et des gènes associés a la chimiorésistance, intérêt pronostique pour les neuroblastomes. *Bull Cancer* 78: 91 - 97 (K - Nbl)
254. Berthold F (1985) Leading article: current concepts on the biology of neuroblastoma. *Blut* 50: 65 - 74 (Nbl)
255. Biedler JL, Helson L, Spengler BA (1973) Morphology and growth, tumorigenicity, and cytogenetics of human neuroblastoma cells in continuous culture. *Cancer Research* 33: 2643 - 2652 (Nbl-ZL)
256. Biedler JL, Spengler BA (1976) A novel chromosome abnormality in human neuroblastoma and antifolate-resistant chinese hamster cell lines in culture. *J Natl Cancer Inst* 37: 683 - 695 (Nbl - hsr)
257. Biegel JA, Bigner SH, Mark J, Friedman HS, Bigner, DD (1986) Karyotypic findings in six cases of human medulloblastoma [Abstract]. *Proc Amer Assoc Cancer Research* 27: 36 ff (M)

258. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Emanuel BS (1990) Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain. *J Neurosurg* 73: 710 - 714 (AT)
259. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Sutton LN, Schut L, Bonner K, Emanuel BS (1989) Isochromosome 17q in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Genes Chrom Cancer* 1: 139 - 147 (M)
260. Bigner SH, Mark J, Bigner DD (1990) 10th anniversary article: Cytogenetics of human brain tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 47: 141 - 154 (Review Erwachsene)
261. Bigner SH, Mark J, Friedman HS, Biegel JA, Bigner, DD (1988) Structural chromosomal abnormalities in human medulloblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 30: 91 - 101 (M)
262. Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, Phillips PC, Vaughan SN, Liu GT, SUTTON LN, Needle M (1997) Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours. *Neuroradiology* 39: 642 - 653 (A)
263. Bilir BM, Bilir N, Wilson GN (1990) Intracranial angioblastic meningioma and an aged appearance in a woman with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet (Suppl)* 6: 69 - 72 (men)
264. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP (1996) Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinomas. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol* 149: 1201 - 1208 (A ggl)
265. Bolen JB, Rosen N, Israel MA (1985) Increased pp60c-src tyrosyl kinase activity in human neuroblastomas is associated with amino-terminal tyrosine phosphorylation of the src gene product. *PNAS USA* 82: 7275 - 7279 (Nbl-ZL)
266. Bonioli E, Bellini C (1992) Rubinstein-Taybi syndrome and pheochromocytoma. (Letter) *Am J Med Genet* 44: 386 ff. (pheo)
267. Boulikas T (1996) Xeroderma Pigmentosum and molecular cloning of DNA repair genes. *Anticancer Res* 16: 693 - 708 (Gliome)
268. Bown NP, Paerson ADJ, Davison EV, Gardner-Medwin D, Crawford P, Perry R (1988) Multiple chromosome rearrangements in a childhood ependymoma. *Cancer Genet Cytogenet* 36: 25 - 30 (E)
269. Brodeur GM, Sekhon GS, Goldstein MN (1977) Chromosomal aberrations in human neuroblastomas. *Cancer* 40: 2256 - 2263 (Nbl)
270. Brodeur GM, Green AA, Hayes FA, Williams KJ, Williams DL, Tsiatis AA (1981) Cytogenetic features of human neuroblastomas and cell lines. *Cancer Research* 41: 4678 - 4686 (Nbl)
271. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM (1984) Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 224: 1121 - 1124 (K - Nbl)

272. Brodeur GM, Fong CT (1989) 10th Anniversary Article: Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 41: 153 - 174 (Nbl)
273. Brzowski AE, Bazan C, Mumma JV, Ryan SG (1992) Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. *Neurology* 42: 679 – 681 (A)
274. Cakirer S, Karaarslan E (2004) Spontaneous involution of a non-optic astrocytoma in neurofibromatosis type I: serial magnetic resonance imaging evaluation. *Acta Radiol.* 45: 669 - 673 (A)
275. Callen DF, Cirocco L, Moore LA (1989) der(11)t(8;11) in two medulloblastomas - a possible nonrandom cytogenetic abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 38: 255 - 260 (M)
276. Caputy AJ, McCullough DC, Manz HJ, Patterson K, Hammock MK (1987) A review of factors influencing the prognosis of medulloblastoma - the importance of cell differentiation. *J Neurosurg* 66: 80 - 87 (K - M)
277. Carlson NLT (1990) How frequent is spontaneous remission of neuroblastoma? Implications for screening. *Br J Cancer* 61: 441 - 446
278. Carney JA, Headinton JT, Su WP (1986) Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, an endocrine overreactivity. *Arch Dermatol* 122: 790 - 798 (Schwannome Hypophysenadenome)
279. Carney JA (1990) Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 14: 206 - 222 (Schwannome)
280. Carney JA, Stratakis CA (1998) . Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma: the unusual pigmented skin tumors of the Carney complex. *Semin Diagn Pathol* 15: 216 - 224 (Schwannome)
281. Carney JA, Stratakis CA (2002) Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: A new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 108: 132 - 139 (nbl)
282. Castaneda VL, Cheah MSC, Saldivar VA, Richmond CM, Parmley RT (1991) Cytogenetic and molecular evaluation of clinically aggressive esthesioneuroblastoma. *Amer J Ped Hematol / Oncol* 13: 62 - 70 (Est)
283. Chateil JF, Soussotte C, Pedespan JM, Brun M, Le Manh C, Diard F (2001) MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and without neurofibromatosis. *Br J Radiol* 74: 24 - 31. (A)
284. Christiansen H, Lampert F (1988) Tumour karyotype discriminates between good and bad prognostic outcome in neuroblastoma. *Br J Cancer* 57: 121 ff. (Nbl - K)
285. Cin Dal P, Sandberg AA (1988) Cytogenetic findings in a supratentorial ependymoma. *Cancer Genet Cytogenet* 30: 289 - 293 (E)

286. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM (1988) A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 78: 408 – 412 (A)
287. Cogen PH, Daneshvar L, Metzger AK, Edwards MSB (1990) Deletion mapping of the medulloblastoma locus on chromosome 17p. *Genomics* 8: 279 - 285 (M)
288. Conen PE, Falk RE (1967) Chromosome studies on cultured tumors of nervous tissue origin. *Acta Cytologica* 11: 86 - 91 (Nbl, M, E, A, PC)
289. Cox D (1968) Chromosome studies in 12 solid tumours from children. *Brit J Cancer* 22: 402 - 414 (A, Nbl, M, E)
290. Cox D, Yuncken C, Spriggs AI (1965) Minute chromatin bodies in malignant tumours of childhood. *Lancet* July 10: 55 - 58 (Nbl - dmin)
291. Czerny V (1907) Über unerwartete Krebsheilungen. *Z Krebsforsch* 3: 27 - 35
292. Czyzyk E, Jozwiak S, Roszkowski M, Schwartz RA (2003) Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 18: 471 - 478. (A)
293. Deliganis AV, Geyer JR, Berger MS (1996) Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) in childhood optic glioma. *Neurosurgery* 38: 1114 - 1118 (A)
294. Douglass EC, Poplack DG, Whang-Peng J (1980) Short communication: Involvement of chromosome no. 22 in neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2: 287 - 291 (Nbl)
295. Douglass EC, Green AA, Hayes FA, Etcubanas E, Horowitz M, Wilimas JA (1985) Chromosome 1 abnormalities: a common feature of pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 75: 51 - 54 (pNE)
296. Douglass EC, Valentine M, Rowe ST, Parham DM, Wilimas JA, Sanders JM, Houghton PJ (1989; 1990a) Malignant rhabdoid tumor: a highly malignant childhood tumor with minimal karyotypic changes. Abstract B9 Tucson in *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 41: 272. *Genes Chrom Cancer* 1990; 2: 210 - 106 (AT)
297. Douglass EC, Rowe ST, Valentine M, Parhan D, Meyer WH, Thompson EI (1990b) A second non-random translocation, der(16)t(1;16)(q21;q13), in Ewing sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor. *Cytogenet Cell Genet* 53: 87 - 90 (pNE)
298. Duncan AM, Partington MW, Soudek D (1987) Neurofibromatosis in a man with a ring 22: in situ hybridization studies. *Cancer Genet Cytogenet* 25: 169 – 174 (ring 22)
299. Eeles R, Thorlacius S, Eyfjord J, Seal S, Ponder B, Eccles D, et al. (1994) Germline p53 mutations in 53 Li-Fraumeni-like families: incidence and recommendations for predictive p53 gene testing, *Br J Cancer* 70 (Suppl 22): 19
300. Elias WJ, Lopes MB, Golden WL, Jane JA Sr, Gonzalez-Fernandez F (2001) Trilateral retinoblastoma variant indicative of the relevance of the retinoblastoma tumor-suppressor pathway to medulloblastomas in humans. *J Neurosurg* 95: 871 - 878 (mbl rbl)

301. Eng C (1997) Cowden syndrome. *J Genet Counseling* 6: 181 - 192 (A)
302. Erkman B, Conen PE (1964) Consistent pseudodiploid and near diploid karyotypes in three intracranial tumors. *Am J Pathol* 5: 17 ff. (A, E, M)
303. Es van S, North KN, McHugh K, Silva de M (1996) MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 26: 478 – 487 (Epend)
304. Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ et al. (1980) A review of 17 IVS neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 45: 833 ff. (Nbl - Th)
305. Evans DG, Houson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V (1992) A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 84: 603 - 618 (NF-2)
306. Evans DG (1999) Neurofibromatosis type 2: genetic and clinical features. *Ear Nose Throat J* 78: 97 - 100 (NF-2)
307. Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA (1993a) Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 30: 460 - 464 (mbl Fibrosarkome)
308. Evans DGR, Sainio M, Baser ME (2000a) Neurofibromatosis type 2 *J Med Genet* 37: 897 - 904 (NF-2)
309. Evans DGR, Newton V, Neary W, Baser ME, Wallace A, MacLeod R, Jenkins JPR, Gillespie J, Ramsden RT (2000b). Use of MRI and audiological tests in presymptomatic diagnosis of type 2 neurofibromatosis (NF2). *J Med Genet* 37: 944 - 946 (Penetrans NF-2)
310. Evans G, Burnell L, Campbell R, Gattamaneni HR, Birch J (1993b) Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 21: 433 - 434 (mbl)
311. Farmer JP, Khan S, Khan A, Ortenberg J, Freeman C, O'Gorman AM, Montes J (2002) Neurofibromatosis type 1 and the pediatric neurosurgeon: a 20-year institutional review. *Pediatr Neurosurg* 37: 122 - 136. (A)
312. Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal carcinogenesis. *Cell* 61(5): 759 - 767 (Th)
313. Feder MK, Gilbert F (1983) Clonal evolution in a human neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 70: 1051 - 1056 (Nbl)
314. Ferner RE, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughes RA. (1993) MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 492 – 495 (A)
315. Finelli DA, Shurin SB, Bardenstein DS (1995) Trilateral Retinoblastoma: Two Variations. *Am J Neuroradiol* 16: 166 – 170 (pin rbl)

316. Fong CT, Dracopolis NC, White PS, Merrill PT, Griffith RC, Housman DE, Brodeur GM (1989) Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastoma: correlation with N-myc amplification. PNAS USA 86: 3753 - 3757 (Nbl)
317. Foote RF, Ablin G, Hall W (1958) Chordoma in sibilings. Calif Med 88: 383 - 386 (Hypophysenadenom)
318. Fraccaro M, Mannini A, Tiepolo L, Zara C (1965) High frequency of spontaneous recurrent chromosome breakage in an untreated human tumor. Mutat Res 2: 559 - 561 (T)
319. Fraccaro M, Lindsten J, Ford CE, Iselius L (1980) The 11q;22q translocation: a European collaborative analysis of 43 cases. Hum Genet 56:21 - 51 (pNE T)
320. Franke F, Lampert F (1982) Chromosomenuntersuchungen beim metastasierten Neuroblastom. Onkologie 5: 268 - 272 (Nbl)
321. Frebourg T, Barbier N, Yan YX, Garber JE, Dreyfus M, Frumeni J (1995) Germ-line p53 mutation in 15 families with Li-Fraumeni syndrome. Am J Hum Genet 56: 608 - 615 (PC)
322. Friedman JM, Birch PH (1997) Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet 70: 138 – 143 (A)
323. Fujimoto M, Sheridan PJ, Sharp ZD, Weaker FJ, Kagan-Hallet KS, Story JL (1989) Proto-oncogene analysis in brain tumors. Journal of Neurosurgery 70: 910 - 915 (A, M)
324. Gallie BL, Phillips RA (1982) Multiple manifestation of the retinoblastoma gene. Birth Defects 18: 689 - 701 (rbl)
325. Gallucci M, Catalucci A, Scheithauer BW, Forbes GS (2000) Spontaneous involution of pilocytic astrocytoma in a patient without neurofibromatosis type 1: case report. Radiology 214: 223 - 226 (A)
326. Garber JE, Burke EM, Lavalley BL, Billett AL, Sallan SE, Scott RM, Kupsky W, Li FP (1990) Choroid plexus tumors in the breast cancer-sarcoma syndrome. Cancer 66: 2658 - 2660 (PC)
327. Garson JA, McIntyre PG, Kemshead JT (1985) Letters to the editor: N-myc amplification in malignant astrocytoma. Lancet Sep 28: 718 - 719 (A)
328. Garson JA, Pemberton LF, Sheppard PW, Varndell IM, Coakham HB, Kemshead JT (1989) N-myc gene expression and oncoprotein characterisation in medulloblastoma. Brit J Cancer 59: 889 - 894 (K - M)
329. Gerson JM, Chatten J, Eisman S (1974) Familial neuroblastoma: a follow-up (letter). N Engl J Med 290: 1387 ff. (Nbl - Th)

330. Gilbert F, Balaban G, Moorhead P, Bianchi D, Schlesinger H (1982) Abnormalities of chromosome 1p in human neuroblastoma tumors and cell lines. *Cancer Genet Cytogenet* 7: 33 - 42 (Nbl)
331. Gilbert F, Feder M, Balaban G, Brangman D, Lurie DK, Podolsky R, Rinaldt V, Vinikoor N, Weisband J (1984) Human neuroblastomas and abnormalities of chromosomes 1 and 17. *Cancer Research* 44: 5444 - 5449 (Nbl)
332. Gjerris F, Klinken L (1978) Long-term prognosis in children with benign cerebellar astrocytoma. *J Neurosurg* 49: 179 - 184 (K - A)
333. Gokalp HZ, Naderi S (1991) A case of intracranial chordoma associated with pituitary adenoma. *J Neurosurg Sci* 35: 103 - 105 (Hypophysenadenom)
334. Gomez MR (1988) *Tuberous sclerosis*. Raven Press, New York (A)
335. Gottschalk S, Tavakolian R, Buske A, Tinschert S, Lehmann R (1999) Spontaneous remission of chiasmatic / hypothalamic masses in neurofibromatosis type 1: report of two cases. *Neuroradiology* 41: 199 - 201 (A)
336. Grady-Leopardi EF, Schwab M, Ablin AR, Rosenau W (1986) Detection of N-myc oncogene expression in human neuroblastoma by in situ hybridization and blot analysis: relationship to clinical outcome. *Cancer Research* 46: 3196 - 3199 (Nbl)
337. Greene MH (1999) The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 86 (Suppl): 2464 - 2477 (A)
338. Griffin CA, McKeon C, Israel MA, Ghysdael J, Stehelin D, Douglass EC, Green AA, Emanuel BS (1986) Comparison of constitutional and tumor-associated 11;22 translocations: non-identical breakpoints on chromosomes 11 and 22. *PNAS USA* 83: 6122 - 6126. (pNE, T)
339. Griffin CA, Hawkins AL, Packer RJ, Rorke LB, Emanuel BS (1988) Chromosome abnormalities in pediatric brain tumors. *Cancer Research* 48: 175 - 180 (A, E, Pin, M)
340. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, Armstrong D, Milo-Manson G, Cheung S (1999) Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis Type 1: a proliferative potential? *Pediatrics* 104: e49
341. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, Raquin MA, Pierre-Kahn A, Kalifa C (2000) When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. *Eur J Pediatr* 159 : 692 - 696. (A)
342. Grufferman S, Gillman MW, Pasternak LR, Peterson CL, Young WG (1980) Familial carotid body tumors: case report and epidemiologic review. *Cancer* 46: 2116 - 2122 (pheo)
343. Guillamo JS, Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, Barbarot S, Zerah M, Sanson M, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P (2003) Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1) A retrospective study of 104 patients. *Brain* 126: 152 - 160 (A)

344. Gutmann DH, James CD, Poyhonen M, Louis DN, Ferner R, Guha A, Hariharan S, Viskochil D, Perry A (2003) Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. *Neurology*. 61:1397 - 1400 (A)
345. Haag MM, Soukup SW, Neely JE (1981) Chromosome analysis of a human neuroblastoma. *Cancer Research* 41: 2995 - 2999 (Nbl)
346. Haas D, Ablin AR, Miller C (1988) Complete pathologic maturation and regression of stage IVS neuroblastoma without treatment. *Cancer* 62: 818 – 825 (nbl)
347. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM (1995) The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 332: 839 - 847 (mbl)
348. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, Phillips RA, Fodstad O, Brogger A, Goedde-Dahl T, Cavenee W (1985) Osteosarcoma and retino-blastoma: A shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6216 ff. (rbl)
349. Hayashi Y, Kanda N, Inaba T, Hanada R, Nagahara N, Muchi H, Yamamoto K (1989) Cytogenetic findings and prognosis in neuroblastoma with emphasis on marker chromosome 1. *Cancer* 63: 126 - 132 (K - Nbl)
350. Hirakawa K, Suzuki K, Ueda S, Handa J (1986) Fetal origin of medulloblastoma: Evidence from growth analysis of two cases. *Acta Neuropathol* 70: 227 - 234 (M - Th)
351. Hochstrasser H, Boltshauser E, Valavanis A (1988) Brain tumors in children with von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1: 233 - 239 (A)
352. Hoehner JE, Hedborg F, Jernberg H, Wiklund H (1995) Cellular death in neuroblastoma: in situ correlation of apoptosis and bcl-2-expression. *Int J Cancer* 62: 19 – 24 (nbl)
353. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y (1994) A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 367: 375 - 376 (phea)
354. Hohenfellner R, Türhoff JW, Schulte-Wissermann H (eds) (1986) *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Thieme (Nbl - Th)
355. Hornstein O, Mülke G (1960) Kutan metastasierendes Neuroblastoma sympathicum mit "spontan" regressivem Verlauf. *Dermatologica* 120: 35 – 52 (nbl)
356. Hunt JD, Tereba A (1990) Molecular evaluation of abnormalities of the short arm of chromosome 1 in neuroblastoma. *Genes Chrom Cancer* 2: 137 - 146 (Nbl-ZL)
357. Hunter AG, Ray M, Wang HS, Thompson DR (1977) Phenotypic correlations in patients with ring chromosome 22. *Clin Genet* 12: 239 - 249 (ring 22)
358. Ihara K, Kuromaru R, Takemoto M, Hara T Rubinstein-Taybi syndrome: A girl with a history of neuroblastoma and premature thelarche (1999) *Am J Med Genet* 83: 365 - 366 (mbl)

359. Iselius L, Lindsten J, Aurias A, Fraccaro M, Bastard C, Bottelli AM, Bui TH, Caufin D, Dalpra L, Delendi N, et al. (1983) The 11q;22q translocation: a collaborative study of 20 new cases and analysis of 110 families. *Hum Genet* 64:343 - 355 (pNE - T)
360. Israel MA (1986) The evolution of clinical molecular genetics - neuroblastoma as a model tumor. *Amer J Ped Hematol / Oncol* 8: 163 - 172 (pNE, T, Nbl)
361. Ishmael HA, Cataldi D, Begleiter ML, Pasztor LM, Dasouki MJ, Butler MG (2003) Five new subjects with ring chromosome 22. *Clin Genet* 63: 410 - 414 (ring 22)
362. Itoh I, Magnaldi S, White RM, Denckla MB, Hofman K, Naidu S, Bryan RN (1994) Neurofibromatosis type 1; the evolution of deep gray and white matter MT abnormalities. *Am J Neuroradiol* 15: 1513 - 1519 (A)
363. Jacobiec FA, Tso MO, Zimmerman LE, Danis P (1977) Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer* 39: 2048 - 2058 (pin ret)
364. James CD, Carlom E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK (1988) Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Research* 48: 5546 - 5551 (G1)
365. James CD, He J, Carlom E, Mikkelsen T, Ridderheim PA, Cavenee WK, Collins VP (1990) Loss of genetic information in central nervous system tumors common to children and young adults. *Genes Chrom Cancer* 2: 94 - 102 (PC, M, E, A)
366. Jenkins RB, Kimmel DW, Moertel CA, Schultz CG, Scheithauer BW, Kelly PJ, Dewald GW (1989) A cytogenetic study of 53 gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 39: 253 - 279 (E)
367. Jensen RD, Miller RW (1971) Retinoblastoma: epidemiologic characteristics. *N Engl J Med* 285: 307 - 311 (pin ret)
368. Jong De JGY, Delleman JW, Houben M (1976) Agenesis of the corpus callosum, infantile spasms, ocular anomalies (Aicardi's syndrome). *Neurology* 26: 1152 ff. (PP)
369. Karnes PS, Cui MY, Tran TN, Raffel C, Gilles FH, Sedler JA, Barranger JA, Ying KL (1989) Chromosomal analysis of 21 pediatric neural tumors [Abstract B16 Tucson]. *Cancer Genet Cytogenet* 41: 276 ff. (A, M, AT)
370. Kaufman DK, Kimmel DW, Parisi JE, Michels VV (1993) A familial syndrome with cutaneous malignant melanoma and cerebral astrocytoma. *Neurology* 43: 1728 - 1731 (A)
371. Kelalis PP, King LR, Bellmann AB (eds) (1992) *Clinical pediatric urology*. W.B. Saunders (Nbl - Th)
372. Kim G, Mehta M, Kucharczyk W, Blaser S (1998) Spontaneous regression of a tectal mass in neurofibromatosis 1. *Am J Neuroradiol* 19:1137 - 1139 (A)
373. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A, Esteve J, Ohgaki H (1997) Tumors associated with p53 mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol* 150: 1 - 13 (PC)

374. Knudson AG (1971) Mutations and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc NY Acad Sci USA 68: 820 - 823 (Rbl)
375. Kohl NE, Kanda N, Schreck RR, Bruns G, Latt SA, Gilbert F, Alt W (1983) Transposition and amplification of oncogene-related sequences in human neuroblastomas. Cell 35: 359 - 367 (Nbl - N-myc)
376. Kohl NE, Gee CE, Alt FW (1984) Activated expression of the N-myc gene in human neuroblastomas and related tumors. Science 226: 1335 - 1337 (Nbl-ZL, Rbl-ZL)
377. Kopelson G, Linggood RM, Kleinmann GM (1983) Medulloblastoma - the identification of prognostic subgroups and implications for multimodality management. Cancer 51: 312 - 319 (K - M)
378. Kornreich L, Blaser S, Schwarz M, Shuper A, Vishne TH, Cohen IJ, Faingold R, Michovitz S, Koplewitz B, Horev G (2001) Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. Am J Neuroradiol 22: 1963 – 1969 (A)
379. Kotler S, Lubs HA (1967) Comparison of direct and short-term tissue culture technics in determining solid tumor karyotypes. Cancer Research 27: 1861 - 1866 (M)
380. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J (1987) Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol 123: 241 – 250 (Gliome)
381. Kuffel DG, Lindor NM, Litzow MR, Zinsmeister AR, Dewald GW (1997) Mitomycon C chromosome stress test to identify hypersensitivity to bifunctional alkylating agents in patients with Fanconi anemia or aplastic anemia. May Clinic Prof 72: 579 - 580 (mbl)
382. Kunz J, Gottschalk J, Jänisch W, Schulz W (1986) Zellproliferation und GFAP in Hirntumoren. Acta Histochemica 80: 53 - 61 (A)
383. Laureys G, Speleman F, Opdenakker G, Benoit Y, Leroy J (1990) Brief communication: Constitutional translocation t(1;17)(p36;q12-21) in a patient with neuroblastoma. Genes Chrom Cancer 2: 252 - 254 (T - Nbl)
384. Lavin MF, Concannon P, Gatti RA (1999) Eighth International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (ATW8) Cancer Res 59: 3845 – 3849 (PC mbl)
385. Leaper SA, Murray AD, Lemmon HA, Staff RT, Deary IJ, Crawford JR, Whalley LJ (2001) Neuropsychologic correlates of brain white matter lesions depicted on MR images: 1921 Aberdeen Birth Cohort. Radiology 221:51 – 55 (A)
386. Ledger GA, Khosla S, Lindor NM, Thibodeau SN, Gharib H (1995) Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. Ann Int Med 122: 118 – 124 (pheo Ganglioneurom)
387. Leisti EL, Pyhtinen J, Poyhonen M. (1996) Spontaneous decrease of a pilocytic astrocytoma in neurofibromatosis type 1. Am J Neuroradiol 17:1691 – 1694 (A)

388. Lellouch-Tubiana A, Bourgeois M, Vekemans M, Robain O (1995) Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in two children with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 90: 319 - 322 (mbl)
389. Levan A, Manolov G, Clifford P (1968) Chromosomes of a human neuroblastoma: a new case with accessory minute chromosomes. *J Natl Cancer Inst* 41: 1377 - 1387 (Nbl)
390. Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE (1996) A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet* 12: 85 - 87 (mbl)
391. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP (1984) von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmol* 91:929 - 935 (A)
392. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA (1988) A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48: 5358 - 5362 (PC)
393. Li FP, Garber JE, Friedn SH, Strong LC, Patenaude AF, Juengst ET (1992) Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *J Natl Cancer Inst* 84: 1145 - 1160 (PC)
394. Li FP, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Frumeni JF, Boice JD (1997) Hereditary retinoblastoma, lipoma, and second primary cancers. *J Natl Cancer Inst* 89: 83 - 84 (pin rbl)
395. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, et al. (1997) Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16: 64-67
396. Lichtor T, Dohrmann GJ, Gurney ME (1990) Cytokine expression by human gliomas. *Neurosurg* 26: 788 - 793 (A ZL)
397. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB (1989) Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 114: 788 - 792. (A)
398. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M (1994) Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 125: 63 - 66. (A)
399. Listernick R, Louis DN, Packer RJ (1997) Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 41:143 - 149 (A)
400. Listernick R, Charrow J, Gutmann D (1999) Intracranial Gliomas in Neurofibromatosis Type I. *Am J Med Genet* 89: 38 - 44 (A)
401. Look AT, Douglass EC, Roberson PK, Hayes FA, Graham LJ, Green AA (1983) Ploidy values determined by flow cytometry differ by tumor type in pediatric solid tumors. *Proc Amer Assoc Cancer Research* 24: 10 ff. (K - Nbl)

402. Low NL, Correll JW, Hammill JF (1965) Tumors of the cerebral hemispheres in children. *Arch Neurol* 13: 547 - 554
403. Lubs HA, Salmon JH (1964) The chromosomal complement of human solid tumors - II. Karyotypes of solid tumors. *Cancer* 160 - 168 (M)
404. Lubs HA, Salmon JH, Flanigan S (1966) Studies of a glial tumor with multiple minutes chromosomes. *Cancer* 19: 591 - 599 (M)
405. Lynch HT, McComb RD, Osborn NK, Wolpert PA, Lynch JF, Wszolek ZK, Sidransky D, Steg RE (2000) Predominance of brain tumors in an extended Li-Fraumeni (SBLA) kindred, including a case of Sturge-Weber syndrome. *Cancer* 88: 433 - 439 (Gliome)
406. Mario di FJ, Ramsby GR, Burleson JA (1999) Brain morphometric analysis in neurofibromatosis 1. *Arch Neurol* 56:1343 - 1346
407. Mark J (1970) Chromosomal characteristics of neurogenic tumors in children. *Acta cytol* 14: 510 - 518 (Nbl, M, E)
408. Marsden HB (1983a) The pathology and natural history of childhood tumors. *Rec Results Cancer Research* 88: 12 - 25
409. Marsden HB, Kumar S, Kahn J, Anderton BJ (1983b) A study of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in childhood brain tumours. *Int J Cancer* 31: 439 - 445 (A)
410. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka J (1993) Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 72: 2746 – 2754 (mbl)
411. Mautner VF, Hazim W, Pohlmann K, Berger R, Kluwe L, Haase W (1996) Ophthalmologisches Spektrum der Neurofibromatose Typ 2 im Kindesalter. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 208: 58 - 62 (NF-2)
412. McGregor DN, Ziff EB (1990) Elevated c-myc expression in childhood medulloblastomas. *Pediatric Research* 28: 63 - 68 (M)
413. McKeon C, Thile CJ, Ross RA, Kwan M, Triche TJ, Miser JS, Israel MA (1988) Indistinguishable patterns of protooncogene expression in two distinct but closely related tumors: Ewing's sarcoma and neuroepithelioma. *Cancer Research* 48: 4307 - 4311 (pNE)
414. McLaughlin MR, Gollin SM, Lese CM, Albright AL (1998) Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol* 49: 295 - 301 (mbl gbl)
415. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H (1998) Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *Eur J Radiol* 26:121 – 131 (A)
416. Miles CP (1967) Chromosome analysis of solid tumors - I. 28 non-epithelial tumors. *Cancer* 20: 1253 - 1273 (Nbl)

417. Michael D. Taylor, Todd G. Mainprize, James T. Rutka, Lawrence Becker, Jane Bayani, James M. Drake (2001) Medulloblastoma in a child with Rubenstein-Taybi Syndrome. *Ped Neurosurg* 35: 235 - 238 (mbl)
418. Miller RW, Rubinstein JH (1995) Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome *Am J Med Genet* 56: 112 - 115 (mbl)
419. Miozzo M, Sozzi G, Calderone C, Pilotti S, Lombardi L, Pierotti MA, della Porta G (1990) Brief communication: t(11;22) in three cases of peripheral neuroepithelioma. *Genes Chrom Cancer* 2: 163 - 165 (pNE)
420. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE (1997) Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 18: 27 - 34 (Pin rbl)
421. Montgomery KT, Biedler JL, Spengler BA, Melera PW (1983) Specific DNA sequence amplification in human neuroblastoma cells. *PNAS USA* 80: 5724 - 5728 (Nbl-ZL)
422. Moore BD 3rd, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE (2000) Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology* 54:914 - 920
423. Morita M, Griffith RC, Brodeur GM (1987) Analysis of human neuroblastomas for loss of heterozygosity for chromosome 1 [Abstract]. *Proc Amer Assoc Cancer Research* 28: 52 ff. (Nbl)
323. Mulligan LM, Eng C, Healey SC, Clayton D, Kwok JB, Gardner E (1994) Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 6: 70 - 74 (ptheo)
424. Neville BGR, Berry AC, Stoddart Y (1985) A case of malignant spinal cord ependyoma in association with a duplication of part of the long arm of chromosome 12. *J Med Genet* 22: 154 - 157 (T - E)
425. Nisen PD, Zimmermann KA, Cotter SV, Gilbert F, Alt FW (1986) Enhanced expression of the N-myc gene in Wilms' tumors. *Cancer Research* 46: 6217 - 6222 (M)
426. Offit K, Levrano O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD, Diotti R, Schneider H, Defenbaugh A, Scholl T, Proud VK, Robson M, Norton L, Ellis N, Hanenberg H, Auerbach AD. (2003) Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 95: 1548 - 1551 (A mbl)
427. O'Malley DP, Cousineau AJ, Kulkarni R, Higgins JV (1986) Double minute chromosomes. *Cancer* 57: 2158 - 2161 (Nbl)
428. Ortenberg J (2002) Neurofibromatosis Type 1 in Childhood. *Canadian Medical Education* (A)
429. Packer RJ, Bilaniuk LT, Cohen BH, Braffman BH, Obringer AC, Zimmerman RA, Siegel KR, Sutton LN, Savino PJ, Zackai EH (1988) Intracranial visual pathway gliomas in children with neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1: 212 - 222. (A)

430. Palmer JO, Kasselberg AG, Netsky MG (1981) Differentiation of medulloblastoma - studies including immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein. *J Neurosurg* 55: 161 - 169 (K - M)
431. Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E, Agnetti V, Conti M, Zanolini C, Maninetti MM, Rossi LN, Scotti G (1995) Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation. *Am J Neuroradiol* 16: 1711 - 1718. (A)
432. Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, Weinstein JM, Strother CM, Muci-Mendoza R, Ramella M, Manor RS, Fletcher WA, Repka MX, Garrity JA, Ebner RN, Monteiro ML, McFadzean RM, Rubtsova IV, Hoyt WF (2001) Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 119: 516 - 529 (A)
433. Pasquale SR, Jones GR, Doersen CJ, Weissman BE (1988) Tumorigenicity and oncogene expression in pediatric cancers. *Cancer Research* 48: 2715 - 2719 (Nbl-ZL, Rbl-ZL)
434. Paraf F, Jothy S, van Meir EG (1997) Brain tumor polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 15: 2744 - 2758 (mbl)
435. Perilongo G, Moras P, Carollo C, Battistella A, Clementi M, Laverda A, Murgia A Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis-1: a real possibility. (1999) *J Child Neurol* 14: 352 – 356 (A)
436. Petrella R, Levine S, Wilmot PL, Ashar KD, Casamassima AC, Shapiro LR (1993) Multiple meningiomas in a patient with constitutional ring chromosome 22. *Am J Med Genet* 47:184 - 146 (ring 22)
437. Peyrard M, Fransson I, Xie YG (1994) Characterization of a new member of the human beta-adaptin gene family from chromosome 22q12, a candidate meningioma gene. *Hum Mol Genet* 3: 1393 - 1399 (Meningeom)
438. Pikus AT (1995) Pediatric audiologic profile in type 1 and type 2 neurofibromatosis. *J Am Acad Audiol* 6: 54 - 62 (NF-2)
439. Pleasure SJ, Reddy UR, Venkatakrishnan G, Roy AK, Chen J, Ross AH, Trojanowski JQ, Pleasure DE, Lee VMY (1990) Introduction of nerve growth factor (NGF) receptors into a medulloblastoma cell line results in expression of high- and low-affinity NGF receptors but not NGF-mediated differentiation. *PNAS USA* 87: 8496 - 8500 (M-ZL)
440. Plowman PN, Pizer B, Kingston JE (2004) Pineal parenchymal tumours: II. On the aggressive behaviour of pineoblastoma in patients with an inherited mutation of the RB1 gene. *Clin Oncol* 16: 244 - 247 (pin rbl)
441. Poyhonen M, Niemela S, Herva R (1997) Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med* 121:139 - 143 (A)
442. Raaf JH, Cangir A, Luna M (1982) Induction of neuroblastoma maturation by a new chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol* 10: 275 - 282. (Nbl - Th)

443. Raffel C, Gilles FE, Weinberg KI (1990) Reduction to homozygosity and gene amplification in central nervous system primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Cancer Research* 50: 587 - 591 (M)
444. Raininko R, Thelin L, Eeg-Olofsson O (2001) Non-neoplastic brain abnormalities on MRI in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics* 32: 225 – 230 (A)
445. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM (2001) Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 68: 1110 - 1118 (A)
446. Recklinghausen von F (ed) (1882) Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Hirschwald (A)
447. Rey JA, Bello MJ, de Campos JM, Kusak ME, Moreno S (1987) Chromosomal composition of a series of 22 human low-grade gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 29: 223 - 237 (A, O, E)
448. Reynolds CP, Biedler JL, Spengler BA, Ross RA, Reynolds DA, Smith RG, Frenkel EP (1983) Characterization of human neuroblastoma cell lines isolated before and after therapy (Abstract in Proc Amer Assoc Cancer Research). *J Natl Cancer Inst* 24: 3 ff. (Nbl)
449. Ritke MK, Shah R, Valentine M, Douglass EC, Tereba A (1989) Molecular analysis of chromosome 1 abnormalities in neuroblastoma. *Cytogenetics and Cell Genetics* 50: 84 - 90 (Nbl)
450. Roarty JD, McLean IW, Zimmermann LE (1988) Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmol* 95: 1583 - 1587 (pin rbl)
451. Robinow M, Johnson FG, Minella PA (1984) Aicardi syndrome, papilloma of the choroid plexus, cleft lip, and cleft of the posterior palate. *J Pediatr* 104: 404 ff. (PP)
452. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Hensen DE, Jass JR, Khan PM (1997) National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89: 1758 - 1762 (Gbl)
453. Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, Barone V, Seri M, Ceccherini I (1994) Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 367: 377 - 378 (phea)
454. Rosser T, Packer RJ (2002) Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 17:630 - 637, 646 - 51 (A)
455. Rossi LN, Triulzi F, Parazzini C, Maninetti MM (1999) Spontaneous improvement of optic pathway lesions in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics* 30: 205 - 209. (A)

456. Rouah E, Wilson DR, Armstrong DL, Darlington GJ (1989) N-myc amplification and neuronal differentiation in human primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Research* 49: 1797 - 1801 (M)
457. Rubinstein JH (1995) Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome *Am J Med Genet* 56: 112 - 115 (mbl)
458. Rubio A (1997) March 1997 - 4 year old girl with ring chromosome 22 and brain tumor. *Brain Pathol* 7: 1027 - 1028 (ring 22)
459. Sandberg AA, Sakurai M, Holdsworth RN (1972) Chromosomes and causation of human cancer and leukemia - VIII. DMS chromosomes in a neuroblastoma. *Cancer* 29: 1671 - 1679 (Nbl)
460. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE (1988) Retinoblastoma in Britain 1960-80: incidence, treatment and survival. *Brit J Ophthalmol* 72: 576 ff. (pin rbl)
461. Santos Batista RN, Fernandes AC, Werner LP (1994) Trilateral retinoblastoma: clinical and diagnostic imaging *J Fr Ophtalmol* 17: 674 - 678 (pin rbl)
462. Sawyer JR, Roloson GJ, Hobson EA, Goosen LS, Chadduck WM (1990) Trisomy for chromosome 1q in a pontine astrocytoma. *Cancer Genet Cytogenet* 47: 101 - 106 (A)
463. Schilling FH, Spix C, Bertold F, Errtmann R, Klein G, Sander J, Treuner J, Michaelis J (2002) Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346: 1047 - 1053
464. Schlesinger HR, Gerson JM, Moorhead PS, Maguire H, Hummeler K (1976) Establishment and characterization of human neuroblastoma cell lines. *Cancer Research* 36: 3094 - 3100 (Nbl-ZL)
465. Schmandt SM, Packer RJ, Vezina LG, Jane J. (2000) Spontaneous regression of low-grade astrocytomas in childhood. *Pediatr Neurosurg* 32: 132 - 136 (A)
466. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, Varmus HE, Bishop JM, Gilbert F, Brodeur G, Goldstein M, Trent J (1983) Letters to Nature: Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumor. *Nature* 305: 245 - 248 (Nbl)
467. Schwab M, Ellison J, Busch M, Rosenau W, Varmus HE, Bishop JM (1984a) Enhanced expression of the human gene N-myc consequent to amplification of DNA may contribute to malignant progression of neuroblastoma. *PNAS USA* 81: 4940 - 4944 (Nbl)
468. Schwab M, Varmus HE, Bishop JM, Grzeschik KH, Naylor SL, Sakaguchi AY, Brodeur G, Trent J (1984b) Letters to Nature: Chromosome localization in normal human cells and neuroblastomas of a gene related to c-myc. *Nature* 308: 288 - 291 (Nbl)
469. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D (1985) Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *New England J Med* 313: 1111 - 1116 (K - Nbl)

470. Seeger RC, Rayner SA, Banerjee A, Chung H, Laug WE, Neustein HB, Benedict WF (1977) Morphology, growth, chromosomal pattern, and fibrinolytic activity of two new human neuroblastoma cell lines. *Cancer Research* 37: 1364 - 1371 (Nbl-ZL)
471. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D (1994) Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 50: 282 - 290 (mbl)
472. Shearer P, Parham D, Kovnar E, Kun L, Rao B, Lobe T, Pratt C (1994) Neurofibromatosis type I and malignancy: review of 32 pediatric cases treated at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 22:78 - 83 (A)
473. Shiloh Y, Korf B, Kohl NE et al. (1986) Amplification and rearrangement of DNA sequences from the chromosomal region 2p24 in human neuroblastomas. *Cancer Res* 46: 5297 ff. (Nbl)
474. Singh AD, Shields CL, Shields JA (1999) New insights into trilateral retinoblastoma. *Cancer* 86: 3 - 5 (pin rbl)
475. Skousen GJ, Wardinsky T, Chenaille P (1996) Medulloblastoma in patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 66: 367 (mbl)
476. Skrypnik C, Bartsch O (2004) Retinoblastoma, pinealoma, and mild overgrowth in a boy with a deletion of RB1 and neighbor genes on chromosome 13q14. *Am J Med Genet* 124A: 397 - 401 (pin rbl)
477. Skogseit B, Eriksson B, Lundqvist G, Lorelius LE, Rastad J, Wide L (1991) Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 281 - 287 (Hypophysenadenome pheo Schwannome)
478. Sorenson SA, Mulvihill JJ, Nielsen A (1986) Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 314: 19010 - 1015 (A)
479. Spriggs AI, Boddington MM, Clarke CM (1962) Chromosomes of human cancer cells. *British Medical Journal* Dec 1: 1431 ff. (Nbl, A)
480. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. (1986) The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 29: 222 - 233 (A Ggl)
481. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, Mages R, Pivnick EK (2001) Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J. Neuroradiol* 22: 810 - 807 (A)
482. Stepanek J, Cataldo SA, Ebersold MJ, Lindo NM, Jenkins RB, Unni K (1998) Familial chordoma with probable autosomal dominant inheritance (letter). *Am J Med Genet* 75: 335 - 336 (Hypophysenadenom)

483. Stern J, Jakobiec FA, Housepian EM (1980) The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 98: 505 – 511
484. Stiller CA, Lennox EL (1983) Childhood medulloblastoma in Britain 1971-77: analysis of treatment and survival. *Brit J Cancer* 84: 835 ff. (K - M)
485. Stratakis CA, Coucoursakis NA, Abati A, Filie A, Doppmann JL, Carney JA (1997) Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overreactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2037 - 2043 (Schwannome Hypophysenadenome)
486. Stratton MR, Darling J, Lantos PL, Cooper CS, Reeves BR (1989) Cytogenetic abnormalities in human ependymomas. *Int J Cancer* 44: 579 - 581 (E)
487. Sugano K, Yoshida T, Izumi H, Umezawa S, Ushiyama M, Ichikawa A, Hidaka A, Murakami Y, Kodama T, Suzuki S, Kaneko A (2004) Outpatient clinic for genetic counseling and gene testing of retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 9: 25 - 30 (pin rbl)
488. Suzuki T, Yokota J, Mugishima H, Okabe I, Ookuni M, Sugimura T, Terada M (1989) Frequent loss of heterozygosity on chromosome 14q in neuroblastoma. *Cancer Research* 49: 1095 - 1098 (Nbl)
489. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL (1987) Breast and other cancers in families with ataxia-teleangiectatica. *New Eng J Med* 316: 1289 - 1294
490. Tachibana H, Matsui A, Takeshita K (1982) Aicardi's syndrome with multiple papilloma of choroid plexus. *Arch Neurol* 39: 194 ff. (PP)
491. Taylor MD, Gokgoz N, Andrulis IL, Mainprize TG, Drake JM, Rutka JT (2000) Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the hSNF5 gene. *Am J Hum Genet* 66: 1403 - 1406 (AT PC)
492. Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT, Becker L, Bayani J, Miller RW, DrakeJM (2001) Medulloblastoma in a child with Rubinstein-Taybi Syndrome. *Ped Neurosurg* 35: 235 - 238 (mbl)
493. Thiele CJ, Reynolds CP, Israel MA (1983) Letters to Nature: Decreased expression of N-myc precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. *Nature* 313: 404-6 (K - Nbl)
494. Thiele CJ, McKeon C, Triche TJ, Ross RA, Reynolds CP, Israel MA (1987a) Differential protooncogene expression characterizes histopathologically indistinguishable tumors of the peripheral nervous system. *J Clin Invest* 80: 804 - 811 (Nbl-ZL, pNE-ZL)
495. Thiele CJ, Whang-Peng J, Kao-Shan CS, Miser J, Israel MA (1987b) Translocation of c-sis protooncogene in peripheral neuroepithelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 24: 119 - 128. (pNE)
496. Tomita T, Yasue M, Engelhard HH, McLone DG, Gonzalez-Crussi F, Bauer KD (1988) Flow cytometric analysis of medulloblastoma. *Cancer* 61: 744 - 749 (K - M)

497. Tommerup N, Warburg M, Gieselmann V, Hansen BR, Koch J, Petersen GB (1992) Ring chromosome 22 and neurofibromatosis. *Clin Genet* 42: 171 – 177 (ring 22)
498. Turc-Carel C, Philip J, Berger M, et al. (1984) Chromosome study of Ewing sarcoma (ES) cell lines. Consistency of reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet* 12: 1 ff. (T)
499. Turcot J, Deprés JP, Pierre FS (1959) Malignant tumours of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2: 465 - 468 (mbl)
500. Turpin JC, Delpech J (1973) Les tumeurs cérébrales de l'enfant. *Rev Ped* 9: 279-301
501. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G (1996) Cancer risk in families with nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 110: 1020 - 1027; 111: 1402 ff. (Gbl)
502. Vagner-Capodano AM, Gentet JC, Choux M, Lena G, Garbarelli D, Bernard JL, Rayaud C (1989) Chromosome abnormalities in sixteen pediatric brain tumors [Abstract]. *Ped Neurosciences* 14: 159 ff (E, GI, M)
503. Verwey J, Slater R, Kamphorst W, Pinedo HM (1985) Neuroepithelioma (neuroblastoma) arising in an adult - a case report. *J Cancer Research & Clin Oncol* 110: 165 - 169 (Nbl - Erw.)
504. Wakonig-Vaartaja T, Helson L, Baren A, Koss LG, Murphy ML (1971) Cytogenetic observations in children with neuroblastoma. *Pediatrics* 47: 839 - 843 (Nbl)
505. Wasson JC, Saylor RL, Zeltzer P, Friedman HS, Bigner SH, Burger PC, Bigner DD, Look AT, Douglass EC, Brodeur GM (1990) Oncogene amplification in pediatric brain tumors. *Cancer Research* 50: 2987 - 2990 (M, E, Men)
506. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Luckery DW (1989) Rhabdoid tumors of the kidney: a report of 111 cases from the National Wilms Tumor Study Pathology Center *Am J Surg Path* 13: 439 - 458 (AT)
507. Weichselbaum RR, Beckett M, Diamond A (1988) Some retinoblastomas, osteosarcomas and soft tissue sarcomas may share a common etiology. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 2106 ff. (pin rbl)
508. Weith A, Martinsson T, Cziepluch C, Brüderlein S, Amler LC, Berthold F, Schwab M (1989) Neuroblastoma consensus deletion maps to 1p36.1-2. *Genes Chrom Cancer* 1: 159 - 166 (Nbl)
509. Weleber RG, Hecht F, Giblett ER (1968) Ring-G chromosome, a new G-deletion syndrome? *Am J Dis Child* 115: 489 - 493 (ring 22)
510. Wertelecki W, Rouleau GA, Superneau DW, Forehand LW, Williams JP, Haines JL, Gusella JF (1988) Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred. *N Engl J Med* 319:278 - 283 (NF-2)

511. Whang-Peng J, Bennett JM (1968) Cytogenetic studies in metastatic neuroblastoma. *Amer J Dis Child* 115: 703 - 708 (Nbl)
512. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Douglass EC, Israel MA (1983) Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *New England J Med* 171: 584 - 585 (pNE)
513. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Kao-Shan S, Tsai S, Israel MA (1986) Cytogenetic characterization of selected small round cell tumors of childhood. *Cancer Genet Cytogenet* 21: 185 - 208 (pNE)
514. Whang-Peng J, Freter CE, Knutsen T, Nanfro JJ, Gazdar A (1987) Translocation t(11;22) in esthesioneuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 29: 155 - 157 (Est)
515. Wick MJ (1997) Clinical and molecular aspects of multiple endocrine neoplasia. *Clin Lab Med* 17: 39 – 57 (Schwannome)
516. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD (1997) Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 112: 594 - 642; 1060 ff. (mbl)
517. Wishart JH (1822) Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J* 18: 393 - 397 (NF-2)
518. Wong KY, Hanenson IB, Lampkin BC (1971) Familial neuroblastoma. *Amer J Dis Child* 121: 415 - 416 (Nbl - Th)
519. Wullich B, Mayfrank L, Schwechheimer K, Finke J, Schempp W (1990) Brief Communication: Chromosome abnormalities in multiple meningiomas of a child. *Genes Chrom Cancer* 2: 166 -168 (Men)
520. Yamada K, Kondo T, Yoshioka M, Oami H (1980) Cytogenetic studies in twenty human brain tumors: association of no. 22 chromosome abnormalities with tumors of the brain. *Cancer Genet Cytogenet* 2: 293 - 307 (O)
521. Yancopoulos GD, Nisen PD, Tesfaye A, Kohl NE, Goldfarb MP, Alt FW (1985) N-myc can cooperate with ras to transform normal cells in culture. *PNAS USA* 82: 5455 - 5459 (Th)
522. Yasue M, Tomita T, Engelhard H, Gonzalez-Crussi F, McLone DG, Bauer KD (1989) Prognostic importance of DNA ploidy in medulloblastoma of childhood. *J Neurosurg* 70: 385 - 391 (K - M)
523. Zackai EH, Emanuel BS (1980) Site-specific reciprocal translocation t(11;22)(q23; q11) in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Amer J Med Genet* 7: 507 - 521 (T)
524. Zbar B, Kishida T, Chen F, Schmidt L, Maher ER, Richards FM (1996) Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* 8: 348 - 357 (pneo)

525. Zöller M, Rembeck B, Akesson HO (1995) Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1: a twelve year follow-up of an epidemiology study in Göteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 75:136 - 140 (A)
526. Zucconi G, Ferrozzi F, Sigorini M, Viridis R, Bassi P, Bellomi M. (2000) *Eur Radiol* 10: 1076 - 1078 (A)
527. Zuber P, Hamou MF, de Tribolet N (1988) Identification of proliferating cells in human gliomas using the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurg* 22: 364 - 368 (A)

7. Verzeichnis der Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen

7.1 Abkürzungen

Assoz.	Assoziation
Astroz., A	Astrozytom, ein vorwiegend aus Astroglia bestehender Hirntumor
Ca.	Karzinom
et al.	et altera; bedeutet, dass zu einer zitierten Literaturangabe noch mind. zwei weitere, aus Platzgründen im laufenden Text nicht genannte Autoren gehören
Epend., E	Ependymom, ein aus Ependymzellen bestehender Hirntumor
Gbl.	Glioblastom, ein maligner glialer Hirntumor
Ggl.	Gangliogliom; gemischter glialer Tumor mit Anteil reifer Nervenzellen
NNG	neuronaler oder neuronal-glialer Mischtumor
Kleinh., KH	Kleinhirn
Mbl.; M (... n)	Medulloblastom, ein maligner Hirntumor aus unreifen Nervenzellen
n=...	bezeichnet die Größe eines bestimmten Kollektivs
N=...	bezeichnet die Größe eines übergeordneten Kollektivs
Nbl.	Neuroblastom, ein Tumor aus Nervenzellen des Sympathikusbereichs
NS-Tumor	Nervensystem-Tumor
NZ-Tumor (embryonaler)	Nervenzelltumor, z. B. Medulloblastom
Oligod., O	Oligodendrogliom, ein vorwiegend aus Oligodendroglia bestehender Hirntumor
Pin., P	Pinealom syn. Pinealozytom, Hirntumor im Bereich des Corpus pineale
PNS	peripheres Nervensystem; umfasst alle Nervensystemstrukturen außerhalb von Hirn und Rückenmark
Tu.	Tumor
ZNS	zentrales Nervensystem; umfasst Hirn und Rückenmark

7.2. Abbildungen

aus: Kapitel 4 Epidemiologie

- Abb. 1** Anteil der Gliome, Nervenzell-Tumoren und weiteren Nervensystem-Tumoren in verschiedenen Altersklassen:
bei Kleinkindern, im Kindesalter, bei Erwachsenen
- Abb. 2** Anteil der einzelnen Gliome bei Kleinkindern, im Kindesalter und bei Erwachsenen
- Abb. 3** Anteil der einzelnen Nervenzell-Tumoren in verschiedenen Altersklassen
- Abb. 4** Anteil der einzelnen weiteren Nervensystem-Tumoren in verschiedenen Altersklassen
- Abb. 5** Anteile von Retinoblastom, Neuroblastom und Hirntumoren innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im Vergleich zum Auftreten dieser Tumoren im gesamten Kindesalter
- Abb. 6** Dynamik der Anteile der Gliome und des Medulloblastoms im Laufe des ersten Lebensjahres, innerhalb der ersten beiden Lebensjahre, im Kindesalter und bei Erwachsenen
- Abb. 7** relative Häufigkeit der innerhalb des ersten Lebensjahres auftretenden Tumoren
- Abb. 8** relative Häufigkeit angeborener Tumoren

aus: Kapitel 5 Genetische Befunde

- Abb. 9** Schema der Bruchpunkte beider Translokationsformen
- Abb. 10** Bruchpunkteprofil

7.3 Tabellen

aus: Kapitel 3 Klassifikation

- Tab. 1** Synopse:
Klassifikation Baileys / Cushings mit Am. Neurol. Gesellschaft (Penfield)
- Tab. 2** Synopse: Klassifikationsschemata von Kernohan und Zülch
- Tab. 3** Histologische Tumortypen des ZNS nach Ursprungsgewebe (WHO 1993)
- Tab. 4** Erstmals Korrelation zwischen Klassifikation und Klinik bei Zülch (1986)

aus: Kapitel 4 Epidemiologie

- Tab. 5** Tumoren nach Dignität, eigene Zusammenstellung, orientiert an WHO 93
- Tab. 6** Studien: Großbritannien
- Tab. 7** Studien: Dänemark
- Tab. 8** Nervensystemtumoren im Alter bis 18 Jahre
mit / ohne Berücksichtigung der Studie von GJERRIS
- Tab. 9** Studien: Finnland
- Tab. 10** Studien: Schweden
- Tab. 11** Studien: Island (Ausschluss)
- Tab. 12** Studien: Deutschland und Österreich
- Tab. 13** Studien: Italien
- Tab. 14** Studien: Tschechien
- Tab. 15** Studien: USA
- Tab. 16** Studien: Australien
- Tab. 17** Studien: Japan
- Tab. 18** Hirntumoren im Alter bis 18 Jahre
- Tab. 19** Studie anhand der Daten des USA Sterberegisters zu Tumoren im Kindesalter
- Tab. 20** Nervensystem-Tumoren im Alter bis 18 Jahre
- Tab. 21** Astrozytome im Kindesalter
- Tab. 22** Gliome im Kindesalter
- Tab. 23** Ergebnisse aus dem Vergleich mit den Daten des Sterblichkeitsregisters
- Tab. 24** Tumoren des ZNS im Erwachsenenalter und im Alter bis 18 Jahre
- Tab. 25** Studien zu: Tumoren im Kindesalter mit Angaben zur Geschlechterverteilung
- Tab. 26** Geschlechterverteilung der Tumoren des Nervensystems im Kindesalter
- Tab. 27** Studien zu: Tumoren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auftreten
- Tab. 28** Tumoren des Nervensystems im Alter bis 2 Jahre und im Kindesalter

- Tab. 29** Tumoren des ZNS im Alter bis 2 Jahre, im Kindes- und im Erwachsenenalter
Tab. 30 angeborene Hirntumoren

aus: Kapitel 5 Genetische Befunde

- Tab. 31** Bruchpunkte: bei Gliomen im Kindesalter
Tab. 32 Prognosedaten zum Medulloblastom
Tab. 33 Bruchpunkte: bei Medulloblastomen
Tab. 34 a) Bruchpunkte: auf Chromosom 1 bei Neuroblastomen
b) Bruchpunkte; auf Chromosom 17 bei Neuroblastomen
Tab. 35 Bruchpunkte; weitere gehäuft auftretende Regionen bei Neuroblastomen
Tab. 36 Übersicht über die bei den Trägern der konstitutionellen unbalancierten Translokation (11;22) gefundenen klinischen Symptome

7. Dank

Ich danke Herrn Professor Meese für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeiten. Herrn Professor Welter danke ich für seine Unterstützung und wertvollen Hinweise bei der redaktionellen Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke meinen Eltern, Ursula und Robert Knauber, für ihre Förderung, die mir gute Bildungsmöglichkeiten und einen international anerkannten Schulabschluss eröffnete, sowie ihre liebevolle Begleitung auf meinem weiteren Lebensweg und ideelle Unterstützung während Studium, Weiterbildung und Promotion. Ich danke meinem Bruder Olaf und meiner Schwester Astrid für Ihren verlässlichen freundschaftlichen Rückhalt und ihre redaktionelle Unterstützung.

Ich danke meinem lieben Gefährten Robert, der mich bei der Fertigstellung meiner Arbeit in jeder Hinsicht unterstützt hat und die unvermeidlichen Abstriche unseres Privatlebens in diesen Wochen und Monaten eloquent hingenommen hat.

Ich danke dem Vorsitzenden der Ärztekammer Westfalen-Lippe, Herrn Dr. med. Theodor Windhorst, für seine wertvollen Anregungen im Zusammenhang mit dem Abschluss meines Promotionsverfahrens. Herrn Dr. rer. pol. Kay Braxein, meinem Vater Robert Knauber und meinem Bruder Olaf Knauber danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit und die redaktionelle Unterstützung bei der Optimierung des Layouts der endgültigen Fassung der Arbeit.

Ich danke Herrn Professor Feiden, FR Pathologie der Universität des Saarlandes, für seine fachlichen Rückmeldungen zum Erstentwurf meines Schemas zur Einteilung der Nervensystemtumoren des Kindesalters. Ich danke Herrn Professor Zang, vormals Leiter der Fachrichtung Humangenetik der Universität des Saarlandes, für seine persönliche Förderung während meines Studiums und seine Anregungen zum späteren Thema meiner Promotion. Die Beschäftigung mit Fragen der bevölkerungsbezogenen Gesundheit im Rahmen der Dissertation hat mich bei der Entscheidung für meine aktuelle berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen entscheidend mitgeprägt.

8. Lebenslauf

1967 geboren in Saarbrücken
1977 Zulassungsprüfung zum Deutsch-Französischen Gymnasium in Saarbrücken (vorm. Lycée Maréchal Ney)

Sprachkenntnisse

zweisprachig deutsch / französisch, Kleines Latinum

1985 Sprachabschluss Englisch (Pitman Institute London)
1986 Sprachabschluss Spanisch (Deutsch-Französisches Gymnasium)
1986 Deutsch-Französisches Abitur (Note 1,3) in Saarbrücken am Deutsch-Französischen Gymnasium (vorm. Lycée Maréchal Ney)

1986 - 1993 **Studium der Humanmedizin in Homburg / Saar**

1990 Hochschulvorschlag: Studienstiftung des Deutschen Volkes
1992 Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
1994 Approbation als Ärztin, Saarbrücken
1998 Äquivalent der Frz. Approbation, Aufnahme in die Französische Ärztekammer Metz

1993 – 2001 **Klinisch-wissenschaftliche Tätigkeit**

Tätigkeit als Ärztin an Kliniken der Schwerpunkt- und Maximalversorgung in den Fächern Urologie und Chirurgie
ärztliche wissenschaftliche Mitarbeiterin (FR Humangenetik)
Notärztin; Unterricht an der Krankenpflegeschule
Tätigkeit in einer chirurgischen Vertragsarztpraxis

Qualifizierung in der Klinik

1995 Ärztekammer BW •Zertifikat Reanimationsstandard•
1996 Fachkundenachweis • Ärztin im Rettungsdienst •
1996 Fachkundenachweis • Röntgendiagnostik in der Urologie •

Qualifizierung im Gesundheitswesen

2001 Fortbildung "Ärztliches Qualitätsmanagement" (Universität Heidelberg)
2002 Fortbildung "Gesundheitsmanagement" (KV Nordrhein / Universität Köln)
2002 Zusatzbezeichnung • Ärztliches Qualitätsmanagement •
2002 Zertifikat • Gesundheitsmanagement •

seit 2002 **Geschäftsstelle des (Gemeinsamen) Bundesausschusses**

2004 • Psychotherapie • Bewertung Gesprächspsychotherapie
2004 • Bedarfsplanung • Ergänzung: Medizinische Versorgungszentren
2005 • Krankenpflege • Ergänzung: Psychiatrische Krankenpflege
2002 • Neufassung • Krankenhausbehandlungs-Richtlinien
2003 • Neufassung • Arbeitsunfähigkeits-Richtlinien
2004 • Neufassung • Krankentransport-Richtlinien
2004 • Neufassung • Rehabilitations-Richtlinien
2006 • in Vorbereitung Richtlinien medizinische Vorsorge

•Veröffentlichungen

- 2002 Impulse: Soziotherapie nach § 37 a SGB V
2004 Deutsches Ärzteblatt, Ressort Politik:
Rehabilitation: Klare Aufgabenregelung. Die neuen Richtlinien treten
am 1. April in Kraft.
2005 Krankendienst:
Fähigkeiten fördern. Wie die neuen Rehabilitations-Richtlinien ent-
standen und welchen Zweck sie verfolgen.

Vorträge zu folgenden Themen

- Soziotherapie nach § 37 a SGB V
Novellierung der Krankentransport-Richtlinien
Neue Rehabilitations-Richtlinien
Wie arbeitet der Gemeinsame Bundesausschuss
Bedarfsplanung im Bereich vertragsärztliche Versorgung

Siegburg, im September 2006